

**Untersuchungen zum
Substratstoffwechsel von Herz
und Skelettmuskulatur
unter dem Einfluß von
Hypoxie, Aprotinin und Bradykinin**

Ildiko Lichtneckert-Bauer

*Diss.
München
1984*

III. Medizinische Klinik des Krankenhauses Schwabing

(Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Mehnert)

und Forschergruppe D i a b e t e s

(Leiter: Prof. Dr. med. H. Mehnert)

München

UNTERSUCHUNGEN ZUM SUBSTRATSTOFFWECHSEL VON HERZ UND

SKELETTMUSKULATUR UNTER DEM EINFLUß VON HYPOXIE,

APROTININ UND BRADYKININ

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ildiko Lichtneckert-Bauer

München 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent : Prof. Dr. med. G. Dietze

Koreferent : Prof. Dr. med. H. Mehnert

Dekan : Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Oktober 1984

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. METHODIK	3
A. UNTERARMVERSUCHE	4
1. Untersuchungsgut	3
2. Vorbereitende Maßnahmen	4
a) Lagerung	4
b) Katheterisation einer Unterarmvene	4
c) Punktion der A. femoralis dextra	5
d) Punktion der A. brachialis dextra	5
e) Punktion der A. cephalica sinistra	5
f) Besprechung	6
3. Versuchsablauf	8
4. Bestimmung der Muskeldurchblutung	9
5. Blutgas- und Substratanalysen	11
a) Verarbeiten von Blutproben	11
b) Bestimmungen im Vollblut	12
c) Bestimmungen im enteweißten Überstand	15
Glukose	15
Laktat	15
Azetazetat	16
6. Mathematische und statistische Methoden	16
7. Substanzen	18

	Seite
B. TIERVERSUCHE	19
1. Perfusion des isolierten Rattenherzens im rezirkulierenden System	19
2. Perfusionsapparatur	19
3. Perfusionslösung	23
4. Tiermaterial	24
5. Operationstechnik	24
6. Durchfluß- und Frequenzmessung	25
7. Sauerstoffmessung	26
8. Probenentnahme	27
III. ERGEBNISSE	28
A. UNTERARMVERSUCHE	28
1. Ergebnisse unter Hypoxie und physiologischer Kochsalzinfusion	28
a) Durchblutung	28
b) Sauerstoff	28
c) Substratstoffwechsel	29
Glukose	29
Laktat	34
Azetazetat	34
2. Ergebnisse unter Hypoxie und Aprotinin-Infusion	35
a) Durchblutung	35
b) Sauerstoff	35
c) Substratstoffwechsel	36
Glukose	36
Laktat	36
Azetazetat	37

3. Ergebnisse unter Hypoxie, Aprotinin- und Bradykinin-Infusion	42
a) Durchblutung	42
b) Sauerstoff	42
c) Substratstoffwechsel	43
Glukose	43
Laktat	43
Azetazetat	44
 B. TIERVERSUCHE	 54
1. Ergebnisse unter Sauerstoffbegasung	54
a) Herzfrequenz, Koronardurchfluß, Sauerstoffaufnahme	54
b) Kohlenhydratstoffwechsel	55
2. Ergebnisse unter Stickstoffbegasung	58
a) Herzfrequenz, Koronardurchfluß, Sauerstoffaufnahme	58
b) Kohlenhydratstoffwechsel	58
3. Ergebnisse unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin	62
a) Herzfrequenz, Koronardurchfluß	62
b) Kohlenhydratstoffwechsel	62
4. Ergebnisse unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin plus Actovegin ^R	66
a) Herzfrequenz, Koronardurchfluß	66
b) Kohlenhydratstoffwechsel	66
5. Ergebnisse unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin	70
a) Herzfrequenz, Koronardurchfluß	70
b) Kohlenhydratstoffwechsel	70
6. Ergebnisse unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin, Actovegin ^R plus Bradykinin	74

	Seite
a) Herzfrequenz, Koronardurchfluß	74
b) Kohlenhydratstoffwechsel	74
IV. DISKUSSION	79
1. Untersuchungen am Menschen	79
2. Experimente am isolierten Organ	83
V. ZUSAMMENFASSUNG	89
1. Untersuchungen am Menschen	89
2. Experimente am isolierten Organ	92
VI. PHYSIOLOGISCHE UND KLINISCHE ASPEKTE	96
VII. LITERATURVERZEICHNIS	100
VIII. ANHANG	116
Tabellen der Einzelabnahmen	

I. EINLEITUNG =====

In den sechziger Jahren berichteten Randle (79, 80), Morgan (57, 58) und Cori (15, 44), daß während Hypoxie eine Steigerung der Glukoseaufnahme in den Skelettmuskeln auftritt. Sowohl Morgan (59, 60) als auch Holloszy (41, 42) entdeckten dann, daß die vermehrte Glukoseaufnahme auf einem gesteigerten Transport der Glukose über die Zellmembran beruhte. Dies konnte sowohl am Herzen von gesunden wie diabetischen Tieren gezeigt werden (33). Da diese typischen Insulineffekte zustandekamen, ohne daß Insulin im System vorlag, forderte man die Freisetzung eines humoralen Faktors, der eine "insulin like activity" besitzen sollte (34). Die Existenz eines vom Muskelgewebe freigesetzten Faktors wurde dann durch Goldstein bewiesen (37). Er transfundierte bei eviszerierten und nephrektomierten Hunden während einer Glukoseinfusion die Lymphe von arbeitenden und nicht arbeitenden Hunden. Dabei sank der Blutzuckerspiegel nur bei ruhenden Tieren, die die Lymphe von arbeitenden Hunden erhielten. Später versuchte er den Faktor zu isolieren und stieß dabei auf ein Peptid mit einem ungefähren Molekulargewicht von 1000 bis 1200 (38). Von den aus dem arbeitenden und hypoxischen Muskel abgegebenen Substanzen zählten die zu den Peptiden gehörigen Kinine zu den wahrscheinlicheren Kandidaten. Da sich jedoch für ihre Wirkung auf den muskulären Blutfluß keine Dosisabhängigkeit nachweisen ließ, wurden sie als phy-

siologische Regulatoren zunächst nicht mehr diskutiert. Durch die Entwicklung von Proteaseninhibitoren, die die Kininfreisetzung aus Kininogen blockieren (19), ergab sich heute die Möglichkeit, unter physiologischen Bedingungen zu testen, ob Kinine nicht doch für die genannte Adaptation des Stoffwechsels während Hypoxie eine Rolle spielen. Sollte dies der Fall sein, dann müßte die bei einer definierten Hypoxie hervorgerufene Steigerung der Glukoseaufnahme und der Durchblutung während Hemmung der Kininfreisetzung mit einem Proteaseninhibitor unterbunden, und nach Zusatz von exogenem Bradykinin wieder normalisiert werden können. Diese Frage wurde zunächst am Unterarm des Menschen in einem Modell geprüft, das schon vor Jahrzehnten in die klinisch-experimentelle Forschung eingeführt worden war (3, 72, 109).

Im Anschluß daran sollte der Frage auch in einem isolierten System, wie dem isoliert perfundierten Rattenherzen nachgegangen werden, an dem bereits früher von den Gruppen um Morgan (51, 59, 61, 64, 65, 67) die insulinähnliche Wirkung der Hypoxie geprüft worden war.

II. METHODIK =====

A. UNTERARMVERSUCHE

1. Untersuchungsgut

Für die Untersuchungen stellten sich insgesamt 12 normalgewichtige und stoffwechselgesunde Medizinstudenten zur Verfügung. Ihr mittleres Lebensalter betrug $25,1 \pm 0,7$ Jahre, ihre Größe $174,3 \pm 0,9$ cm und ihr Gewicht $69,5 \pm 1,2$ kg.

Die Probanden wurden über Sinn und Zweck der Untersuchungen aufgeklärt, ebenso über die möglichen Risiken.

Wenige Tage vor Versuchsbeginn erfolgte eine eingehende internistische Untersuchung der Probanden. Neben einer körperlichen Untersuchung wurden folgende Blutanalysen vorgenommen: Transaminasen SGOT und SGPT (N: 4-20 E/l), alkalische Phosphatase (N: <200 mg%), Cholesterin (N: 120-240 mg%), Triglyceride (N: 10-200 mg%) und der Nüchternblutzucker (N: 80-120 mg%). Ergaben die Untersuchungen im körperlichen oder serologischen Bereich Auffälligkeiten, wurden sie als Versuchspersonen ausgeschlossen.

Besonders beachtet wurden normale postprandiale Glukosewerte und ein normaler Gerinnungsstatus.

Die Probanden erhielten die letzte Mahlzeit gegen 18 Uhr am Vorabend der Untersuchung. Diese bestand aus einer Formulardiät, die sich aus 60 % Kohlenhydraten, 20 % Fett und 20 % Eiweiß zusammensetzte (Biosorbin, MCT, Pfrimme). Jeder er-

hielt 7 kcal pro Kilogramm Körpergewicht. Anschließend durfte bis Versuchsbeginn nur Flüssigkeit in Form von Mineralwasser zu sich genommen werden. Nikotin, Alkohol oder Medikamente waren nicht erlaubt.

2. Vorbereitende Maßnahmen

a) Lagerung

Alle Untersuchungen fanden zwischen 8.30 und 11.30 Uhr vormittags unter sterilen Bedingungen in einem ruhigen Operationsraum statt. Die Versuchspersonen wurden möglichst bequem auf einem OP-Tisch gelagert, beide Arme auf zusätzlichen Stützen zur Seite geführt.

b) Katheterisation einer Unterarmvene

Nach gründlicher Desinfektion des gesamten re. Armes mit Merfen^R und nach örtlicher Betäubung der Punktionsstelle unterhalb der Ellenbeuge erfolgte die retrograde Punktion einer Unterarmvene, die nach dem Tastbefund aus tieferen Muskelschichten Blut drainierte.

Verwendet wurde ein kurzer Teflonkatheter, der über einen Mandrin eingeführt wurde (Code 11512 Vygon, Frankreich). Als erfolgreich wurde die Venenpunktion angesehen, wenn die Katheterspitze nicht mehr zu tasten war, außerdem die kontrollierte arterio-venöse Sauerstoffdifferenz mehr als 6 % betrug. In Zweifelsfällen wurde nach Verabreichung von Kon-

trastmittel radiologisch kontrolliert. Über den Katheter infundierte heparinisierte Kochsalzlösung (250 E Heparin auf 500 ml NaCl) sorgte für freie Durchgängigkeit während der gesamten Versuchsdauer.

c) Punktion der A. femoralis dextra

Die Oberschenkelarterie wurde zunächst palpatorisch unterhalb des Leistenbandes aufgesucht, die Haut desinfiziert und die Punktionsstelle örtlich betäubt. Die Punktion erfolgte mit einer Cournand-Nadel (PE 160, Kifa, Schweden), die in die Arterie eingeführt und fixiert wurde.

Nach Zwischenschaltung eines Dreiwegehahnes zur Entnahme der Blutproben erfolgte die Durchspülung gegen den arteriellen Blutdruck mit einem Perfusor (Typ: Braun-Melsungen) ebenfalls mit heparinisierter NaCl-Lösung.

d) Punktion der A. brachialis dextra

Auch hier zunächst palpatorisches Aufsuchen der re. Arterie in der Ellenbeuge neben der Ansatzsehne des Musculus biceps. Nach Desinfektion und örtlicher Betäubung Punktion der Arterie mit einer Luerlok Kanüle (A 150-Henke, BRD) und anschließende Durchspülung mit Kochsalzlösung über einen Perfusor. Hier erfolgte die Zufuhr von Bradykinin.

e) Punktion der V. cephalica sinistra

Am kontralateralen Arm wurde, nach Desinfektion, Lokalan-

ästhesie die V. cephalica sinistra punktiert. Dafür fand eine Braunüle (Nr. 1) Verwendung. Dieser zweite venöse Zugang diente zur Infusion der Aprotininlösung. Zunächst wurde aber eine isotone Kochsalzlösung infundiert, um die Nadel offen zu halten.

f) Besprechung

Um die Verdünnungseffekte möglichst klein zu halten, wurden pro Katheter nur 0,2 ml/min physiologischer Kochsalzlösung perfundiert.

Alle Gefäßpunktionen verliefen weitgehend komplikationslos. Gelegentlich auftretende Hämatome klangen ohne zusätzliche Krankheitserscheinungen und ohne Belastung des Betroffenen ab.

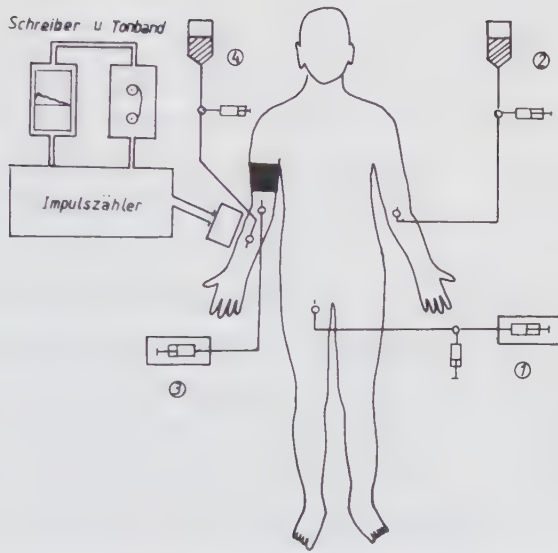


Abb. 1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung

1. Die Cournand-Nadel in der A. femoralis dextra mit Perfusor und Abnahmesystem
2. Braunüle in der V. cephalica sinistra für die Zufuhr von Aprotinin
3. Die Luerlokkanüle in der A. brachialis dextra für die Zufuhr von Bradykinin
4. Retrograd gelegter Teflonkatheter in einer tiefen Muskelveine mit dem jeweiligen Infusionssystem

3. Versuchsablauf

Zur Vermeidung unnötiger Aufregung wurde jede Person genauestens über das Kommende informiert. Nach vollständiger Beruhigung von Kreislauf und Psyche, 30 Minuten nach Abschluß der Gefäßpunktionen, wurde mit den ersten Blutentnahmen begonnen. Zunächst wurde während einer Basisperiode von 15 Minuten, gleichzeitig arterielles und tiefvenöses Blut im Abstand von 5 Minuten zur chemischen Anfangsanalyse entnommen. Nach einer 3-minütigen Blutsperre am linken Oberarm mit einer Blutdruckmanschette, die 50 mmHg über dem systolischen Druck der jeweiligen Versuchsperson aufgepumpt worden war, wurden im Abstand von 1/2, 1, 2 und 3 Minuten nach Lösen der Manschette erneut Blutproben entnommen.

Jeweils 4 Personen der 12-köpfigen Versuchsgruppe wurden gleichen zusätzlichen Versuchsbedingungen unterzogen. Die erste Gruppe erhielt während der gesamten Versuchsperiode nur physiologische Kochsalzlösung infundiert. Der zweiten Gruppe wurde intravenös 5 Minuten lang, bis zum Beginn der Blutsperre am Oberarm, insgesamt 50 000 Ein./min Aprotinin (Trasylo1^R) zugeführt. Die dritte Gruppe erhielt zusätzlich zu dem Inhibitor 13,3 ng Bradykinin gelöst in 0,2 ml physiologischer Kochsalzlösung pro Minute in die Brachialarterie infundiert, ebenfalls 5 Minuten vor Durchführung der Blutsperre beginnend.

Bei jeder Testperson wurden 7 Blutproben simultan arteriell und venös mit jeweils 7 ml entnommen. Eine Gesamtmenge von

150 ml wurde nicht überschritten.

Bei jeder Entnahme hat man besonders darauf geachtet, Verdünnungen durch die in dem Schlauchsystem befindliche Kochsalzlösung zu vermeiden.

4. Bestimmung der Muskeldurchblutung

Die Größe der Muskeldurchblutung wurde szintigrafisch unter Verwendung des radioaktiven Isotopes ^{133}Xe gemessen.

Nach Injektion von 0,3 mCi ^{133}Xe in 0,1 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung mit einer 25iger Nadel etwa 1,5 cm tief in die beugeseitige Unterarmmuskulatur wurde während der gesamten Versuchsdauer die Aktivitätsabnahme (washout) mit einem Szintillationszähler gemessen (Modell 302, Packard, USA) (43).

Die tatsächliche Größe der Muskeldurchblutung wurde daraus nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Mdb} = \frac{\ln 2 \times \lambda \times 100}{t/2}$$

Hierbei bedeutet $t/2$ die Halbwertszeit in Minuten des muskulären ^{133}Xe Radioaktivitätsabfalles, der einen halblogarithmischen Kurvenverlauf zeigt, und λ den Verteilungskoeffizienten 0,7.

Die Brauchbarkeit dieser Methode war in Kontrollversuchen an 20 Probanden gesichert worden. Die Werte bei Aufzeichnung zweier aufeinanderfolgender Auswaschperioden bei jeder Versuchsperson unterschied sich durchschnittlich um 19 %.

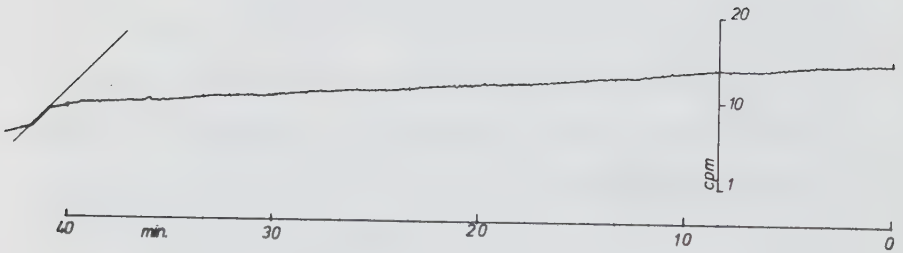


Abb. 2: Auswaschkurve von intramuskulär injiziertem $^{133}\text{Xenon}$ am Unterarm in Ruhe, semilogarithmisch aufgezeichnet, über 2 Dekaden, Papiervorschub 15 mm/min

5. Blutgas- und Substratanalysen

Bei allen Messungen wurden grundsätzlich Doppelbestimmungen durchgeführt und die entsprechenden Mittelwerte weiterverwendet.

a) Verarbeiten der Blutproben

Sofort nach Entnahme wurden 2 ml Blut mit 6 ml geeister Perchlorsäure (0,6 Molar) zur Eiweißfällung vermischt und bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde mit Kaliumhydrogenkarbonat bis zur Neutralität titriert und Azetazetat so bald als möglich, wegen dessen hoher Flüchtigkeit, bestimmt. Glukose und Milchsäure wurden im allgemeinen am nächsten Tag gemessen, nachdem die Blutproben über Nacht bei -20° eingefroren waren.

Die Blutgase, im wesentlichen die pO_2 , wurden ebenfalls sofort gemessen, nach Abnahme von 0,5 ml Blut in luftdichten heparinisierten Spritzen. Für die Bestimmung des Hämatokrits wurde Vollblut (0,2 bzw. 0,1 ml) in heparinisierten Mikrokapillaren aufgezogen.

Glukose, Milchsäure und Azetazetat wurden nach standardisierten Verfahren enzymatisch gemessen, der Sauerstoffgehalt oximetrisch bestimmt.

b) Bestimmungen im Vollblut

Hämatokrit

Das Vollblut wurde in ungraduierten, heparinisierten Kapillaren in einer Spezialzentrifuge der Firma Hettich (BRD) bei 15000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Mit einem dazugehörigen Ablesegerät wurde es ausgewertet (95).

Sauerstoff

Die Sauerstoffsättigung des Blutes wurde photometrisch mit einem Hämoreflektor (Type Brinkmann, Hämoreflektor Mo 1-D 596, Kipp & Zonen, Analysengeräte, Delft, Niederlande) bestimmt. Es funktioniert aufgrund eines Reflexionsprinzips, wobei die Lichtquelle und die Photozelle auf der gleichen Seite der Blutprobe sind (110)

Die Apparatur besteht aus einem Photometer, die mit einem Galvanometer verbunden ist. Als Lichtquelle dient eine Neonlampe, die das Licht durch einen Ilford 281 Rotfilter auf die Blutschicht der Küvette anstrahlt. Von hier wird das Licht auf die lichtempfindliche Seite der Photozelle, die mit dem Galvanometer umgekehrt parallel verbunden ist, reflektiert. Neben der Blutküvette sind zwei identische Küvetten eingebaut, die mit einem roten Farbstoff versehen sind. Vor jeder Messung wird der Hämoreflektor mit Hilfe dieser Küvetten justiert. Wenn die Küvette mit rotem Farbstoff über den Photozellen ist, wird durch Einregulierung der Helligkeit der Lampe das Galvanometer auf einen konstanten Wert einge-

stellt, so daß immer mit der gleichen Empfindlichkeit die Blutreflexion gemessen wird.

Vor der Messung der Sauerstoffsättigung einer Probe werden 0,5 ml heparinisiertes Vollblut und 0,5 ml einer Dilutionslösung in einer luftfreien Spritze gemischt. Diese Flüssigkeit enthält 2 % NaCl, 0,3 % Na-Salizylat, 0,5 % Na-Zyanid und dient zur Verbesserung der Reflexionseigenschaft. Die Küvette mit diesem Gemisch wird in den Strahlengang eingebracht, wobei ein Absorptionsspektrum von 600-680 m μ benutzt wird. Mit Hilfe der Eichkurve, die durch die Eichung des Photometers mit Lösungen verschiedener bekannter Sauerstoffsättigungsgrade erstellt wurde, kann man die abgelesenen Reflexionswerte in Sättigungsprozente umrechnen. Um Volumenprozent zu erhalten, wird der Sättigungswert mit der Hämoglobinkonzentration und der Sauerstoffbindungsfähigkeit von 1 g Hämoglobin multipliziert.

$$\text{Vol. \%} = \frac{\text{S \%} \cdot \text{Hb} \cdot 1,34}{100}$$

Die Werte, die mit Hilfe dieser Methode erhalten werden, stimmen gut mit jenen der manometrischen van Slyke-Methode überein (Abb. 3).

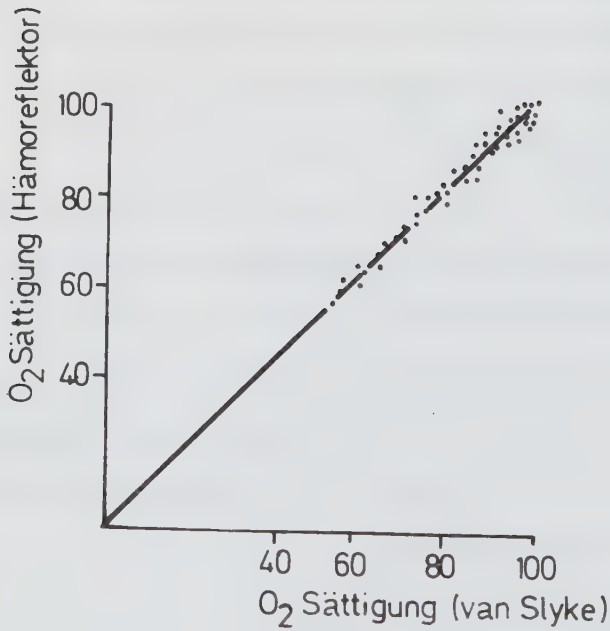


Abb. 3: Vergleich von Sauerstoffsättigungswerten, gemessen mit dem Hämorefektor und mit der manometrischen Methode nach van Slyke

c) Bestimmungen im entweißten Überstand

Glukose

Methode : enzymatisch-photometrisch (5)

Prinzip : $\text{Glukose} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{HK}} \text{Glukose-6-P} + \text{ADP}$

$\text{Glukose-6-P} + \text{NADP}^+ \xrightarrow{\text{G-6-PDH}} \text{6-P-Glukonat} + \text{NADPH} + \text{H}^+$

In dieser gekoppelten Reaktion wird die Glukose zuerst mit dem Enzym Hexokinase phosphoryliert. Das so entstehende Glukose-6-Phosphat wird dann durch Glukose-6-Phosphatdehydrogenase (G-6-PDH) dehydriert, wobei auf NADP ein H^+ übertragen wird. Das Gleichgewicht der beiden hintereinander ablaufenden Reaktionen liegt auf der Seite des 6-Phosphoglukonats. Die Extinktionszunahme der gebildeten NADPH bei 334 Nanometer ist proportional der Glukosemenge in der Probe, da die beiden Reaktionen stöchiometrisch ablaufen.

Laktat

Methode : enzymatisch-photometrisch (40)

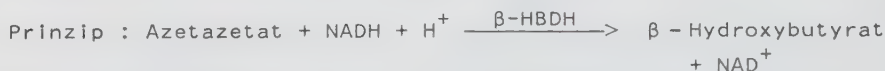
Prinzip : $\text{Laktat} + \text{NAD}^+ + \text{Hydrazin} \xrightarrow[\text{pH } 9,5]{\text{LDH}} \text{Pyruvathydrazin} + \text{NADH} + \text{H}^+$

Laktat wird mittels Laktatdehydrogenase (LDH) zu Pyruvat dehydriert. Das Reaktionsgleichgewicht, das normalerweise auf der Seite des Laktats liegt, verschiebt sich auf die Seite von Pyruvat mit Hilfe des Hydrazins, welches Pyruvat bindet und das Milieu alkalisiert. Das NAD wird durch freilwerdende

Protone reduziert zu NADH, dessen Extinktionszunahme, gemessen bei 334 Nanometer, ein direktes Maß für die Laktatmenge in der Probe ist, da die Bildung von NADH stöchiometrisch erfolgt.

Azetazetat

Methode : enzymatisch - photometrisch (55)



Die Extinktionszunahme von NADH entspricht bei 334 Nanometer der Menge an Azetazetat in der Probe. Das Gleichgewicht der Reaktion liegt ganz auf der Seite des Hydroxybutyrats.

6. Mathematische und statistische Methoden

Bei allen Substrat- und Blutanalysen fanden Doppelbestimmungen statt, woraus man einen Mittelwert gebildet hat. Folgende Berechnungen wurden aus der arteriellen und tiefvenösen Substrat- bzw. Blutgaskonzentrationen vorgenommen:

- Arterio-tiefvenöse Differenz (AVD)

Arterielle (A) minus venöse (V) Konzentration:

$$A - V \text{ (}\mu\text{mol/100 ml bzw. Vol \%)}$$

- Prozentuelle Extraktion (% E)

Die prozentuelle Extraktion gibt an, wieviel Prozent des

arteriellen Angebots durch den Muskel aufgenommen werden. Berechnet wird der Quotient aus der arterio-tiefvenösen Differenz multipliziert mit dem Faktor 100 und der arteriellen Konzentration:

$$\% E = \frac{AVD \times 100}{A}$$

- Utilisation (Ut) bzw. Produktion (Pro)

Die Utilisation ist die absolute Substratmenge, welche von 100 gr Gewebe in einer Minute verbraucht bzw. abgegeben wird. Da das Substratangebot linear von der Durchblutungsgröße abhängig ist, wird die Utilisation aus dem Produkt zwischen arterio-tiefvenöser Differenz und der Muskeldurchblutung bestimmt:

$$Ut \text{ bzw. Pro} = \frac{AVD \times DB}{100}$$

Aus den ermittelten Werten wurden das

- Arithmetische Mittel ($\bar{x}$) und die
- Standardabweichung vom Mittelwert (SEM) berechnet.

Die Unterschiede zwischen zwei Vergleichskollektiven wurden durch eine

- Signifikanzberechnung der Mittelwerte gesichert, wobei der Student-T-Test für unverbundene Stichproben Anwendung fand. Für Vergleichsstudien fand der Student-T-Test für verbundene Stichproben Anwendung. Bei unverbundenen Stichproben

wurde das Prüfungsmaß folgendermaßen berechnet:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{SAQ_1 + SAQ_2} \cdot \frac{n_1 \cdot n_2}{n_1 + n_2} \cdot (n_1 + n_2 - 2)$$

wobei $n_1 + n_2 - 2$ = Freiheitsgrade; SAQ = Summe der Abweichungsquadrate und n = Zahl der Werte sind.

Für die verbundenen Stichproben ergab sich das Prüfmaß t aus:

$$t = \frac{d}{Sd} \quad \text{Freiheitsgrade} = n - 1$$

7. Substanzen

Als Proteinaseinhibitor Aprotinin wurde eine sterile Lösung von Trasylol^R verwendet mit 10 000 KIU/ml (Bayer, Leverkusen).

Als Bradykinin diente eine sterile Lösung, die 0,08 mg/ml synthetisches Bradykinin enthielt (Sandoz AG, Basel, Schweiz).

Als Peptidgemisch nahmen wir Actovegin^R; 1 ml dieser Lösung bestand aus 40 mg deproteinisierten Hämoderivat aus Kälberblut mit niedermolekularen Peptiden und Nukleinsäurederivaten (Byk Gulden, Konstanz).

Das radioaktive ¹³³Xenon verwendeten wir als sterile 0,9 %ige Kochsalzlösung mit einer Strahlungsaktivität von 2 Ci/m³ unter Normalbedingungen (Radiochemical Center, Amersham, England).

B. TIERVERSUCHE

1. Perfusion des isolierten Rattenherzen im rezirkulierenden System

Zum Studium des Glukoseverbrauchs der Herzmuskulatur ist das Versuchsmodell des isoliert perfundierten Rattenherzen besonders gut geeignet. Bei den zur Auswahl stehenden Perfusions-systemen haben wir uns für das entschieden, das Morgan und Randle im Jahre 1960 beschrieben haben (59). Die Herzen wurden retrograd durchströmt nach dem Verfahren von Langendorff (50). Im Gegensatz zu anderen in vitro Präparaten fand die Versorgung der Zellen über das normale Kreislaufsystem statt, welches den Verhältnissen in vivo entsprach. Das isolierte Herz war den Einflüssen des Gesamtorganismus entzogen und war somit gezielten reproduzierbaren Versuchsbedingungen unterstellt. Bei der Präparation fand keine Zerquetschung oder Durchtrennung des Gewebes statt, so daß hier in stärkerem Maße Rückschlüsse auf physiologische Zustände möglich waren. Andererseits waren die funktionellen Parameter des Kreislaufsystems wie Kontraktionsfrequenz, Koronardurchblutung, Perfusionsvolumen bzw. -druck ständig übersichtlich beurteilbar.

2. Perfusionsapparatur

Die Perfusionsapparatur bestand aus zwei Systemen: aus einem

offenen und aus einem geschlossenen, je nachdem, ob das Herz mit nichtrezirkulierendem oder mit rezirkulierendem Perfusat durchströmt wurde. Das offene System diente zum Ausspülen von Blutresten und Barbituratspuren von der Narkose des freiprärarierten Herzen. Diese Vorperfusion dauerte ca. 3 Minuten, wobei 8 - 10 ml Vorperfusionsmedium aus einem in Nebenschluß befindlichen Gefäßsystem durch das Herz ohne Rezirkulation perfundiert wurde. Dabei stellte sich innerhalb von 20-30 sec. eine gleichmäßige Schlagfolge von 200-230 pro Minute ein. Nach der Vorperfusion wurden die Herzen in das geschlossene Reperfusionssystem umgehängt, wonach der eigentliche Versuch begann.

Die Perfusionsapparatur bestand aus einer Glaskammer, wo sich das Rattenherz auf einer Perfusionskanüle hängend befand. Die Kanüle lag in der Aorta ascendens, so daß das Herz retrograd durchströmt wurde. Am Boden der Glaskammer sammelte sich das aus dem rechten Vorhof abtropfende Medium und wurde über Silikonschläuche zu dem Sammelgefäß geleitet, von wo die Proben zur Analyse entnommen werden konnten. Aus dem Sammelgefäß gelangte das Medium in die Glaslunge, wo die Begasung des Mediums erfolgte. Das Perfusat wurde von einem gegenströmenden wasserdampf-gesättigten Carbongemisch (95 % O₂, 5 % CO₂ bei Volloxygenierung bzw. 95 % N₂, 5 % O₂ bei Hypoxieversuchen) durchperlt. Von der Begasungskammer aus gelangte das Medium über eine regulierbare Rollenpumpe (Exzenterpumpe, Fa. Deuster, München, BRD) wieder zu der Herzkammer. Vor der befand sich das Hg-Manometer, welches

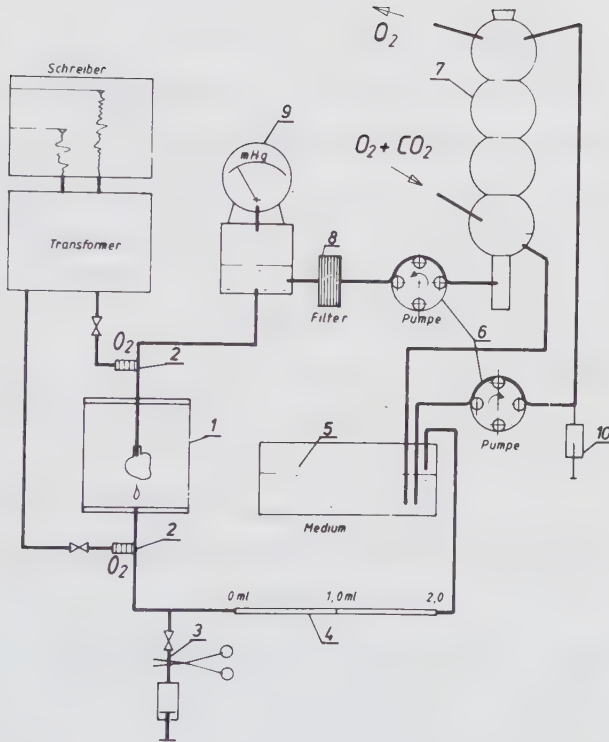


Abb. 9: Die Perfusionsapparatur mit Glaskammer (1), Sauerstoffelektroden (2), Zwelwegehahn zur Luftinjektion (3), Durchflußmesser (4), Sammelgefäß (5), Rollenpumpe (6), Glaslunge (7), Filtertopf (8), Druckmesser (9) und Infusionskanüle (10)

den Perfusionsdruck registrierte. Dieser war über die Rollenpumpe zu regulieren. Erhöhte Druckwerte (Werte bei 108,5 mmHg) bewirkten nach Befunden von Fischer u.a. (28) einen erhöhten Glukoseverbrauch und ein erhöhtes Durchströmungsvolumen. Bei den Druckstufen unterhalb 70 mmHg trat kein Unterschied beim Glukoseverbrauch, Durchströmungsvolumen oder der Kontraktionsfrequenz auf. Wir führten unsere Experimente bei einem Perfusionsdruck von 60 mmHg durch, der den physiologischen Gegebenheiten am nächsten kam.

Um Luftbläschen und denaturiertes Eiweiß vor dem Herzen abzufangen, war ein Filtertopf (Schichtstärke 3 mm) vorgeschaltet (Filter: Typ 11306, Satorius, BRD).

Mit Hilfe einer Infusionskanüle konnte man über einen Zweigezahn die genaue Substanzmenge der Perfusionslösung beifügen.

Der Durchfluß wurde mit einem im System eingeschlossenen "Bubble Flowmeter" gemessen. Es bestand aus einem in das geschlossene Kreislaufsystem eingebauten Glasrohr, das am Anfangsteil über einen Zweigezahn das Injizieren einer Luftblase ermöglichte. Die Luftblase füllte in ihrer Größe den Durchmesser der Röhre über 1 cm Länge aus. Dabei wurde die Zeit gemessen, die die Luftblase brauchte, um mit der strömenden Perfusionslösung vom 0-Punkt bis zu der 2 ml-Markierung zu gelangen.

Die Sauerstoffsättigung des Mediums bestimmten die Sauerstoffelektroden. Sie wurden vor und nach dem Herzen eingeschaltet, so daß der aktuelle Sauerstoffverbrauch des Herzmuskelgewe-

webes gemessen werden konnte.

Die ganze Perfusionsapparatur befand sich in einem selbst-gebauten Kunststoffkasten (1 m x 1 m), der eine gute Temperaturregulierung ermöglichte. Die Temperatur des in das Herz eintretenden Mediums war konstant 37°C , welche man mit einem Thermometer kontrollierte.

Die beschriebene Anordnung ermöglichte den Einsatz von 40 ml Perfusionsvolumen.

3. Perfusionslösung

Die Perfusionslösung im geschlossenen System bestand aus einer Elektrolytlösung und Rinderalbumin (Cohn-Fraktion 5, Serva, BRD). Die Elektrolytlösung ist eine Pufferlösung (bestehend aus Krebs-Ringer-Bikarbonat Puffer, pH 7,4), die erstmals von Krebs- und Henseleit (46) 1932 beschrieben wurde. Sie setzt sich zusammen aus folgenden Substanzen:

NaCl	115 mM	MgCl ₂	1,18 mM
NaHCO ₂	25 mM	NaH ₂ PO ₄	1,24 mM
KCl	5,9 mM	CaCl ₂	2,5 mM
Na ₂ SO ₃	1,2 mM		

Dem Perfusionsmedium wurde noch Glukose zugegeben, so daß eine Endkonzentration von 5 mM entstand.

Bei Experimenten im geschlossenen System sind zur Wahrung

des onkotischen Drucks zusätzlich 2 g Rinderalbumin pro 100 ml Medium beigelegt. Diese Rinderalbuminlösung wurde vorher ca. 24 Stunden lang dialysiert, um etwaige Verunreinigungen wie Fettsäuren, Aminosäuren und kurzkettige Peptide aus der Eiweißlösung zu entfernen.

Die Vorperfusionslösung im offenen System bestand ebenfalls aus der obengenannten Elektrolytlösung.

4. Tiermaterial

Als Versuchstiere wurden ausschließlich männliche Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht von 160 - 200 g verwendet, die ein durchschnittliches Herzgewicht von $0,97 \pm 0,01$ g hatten. Die Tiere erhielten eine standardisierte Labordiät (Rattendiät, Fa. Ivanovas, Kissling, BRD) und Wasser ad libitum.

5. Operationstechnik

Die Tiere wurden mit 5 mg/100 Nembutal narkotisiert. Um eine Blutgerinnung zu vermeiden, wurde 1,5 mg pro 100 Körpergewicht Heparin i.v. verabreicht. Die narkotisierten Tiere wurden in Rückenlage fixiert und mit einem medialen Schnitt der Thoraxraum eröffnet. Die weitere Präparation erfolgte nach Fischer (28). Nach dem Aufklappen der Thoraxvorderwand wurde

der Aortabogen freipräpariert und ein Faden um die Aortenwurzel geschlungen. Dann wurde das Herz von seinen Gefäßen gelöst und die Aorta ascendens am Übergang in ihren Bogen durch Schenckschlag eröffnet. Das Herz kam dann sofort in einen eiskühlten Krebs-Henseleit-Puffer. Hier wurde dann eine Perfusionskanüle in den Aortabogen eingebunden. Dies mußte vorsichtig geschehen, um den Schluß der Aortenklappen zu wahren und das Eindringen von Luft zu vermeiden. Dann folgte die Entfernung von Fett- und Bindegewebsresten im Bereich des Perikards und der Vorhöfe. Erst dann wurden die Herzen an das Vorperfusions-system angeschlossen. Die Dauer der Herzpräparation vom Eröffnen des Thorax bis zum Anhängen des Herzens an das Perfusions-system betrug ca. 2 Minuten.

6. Durchfluß- und Frequenzmessung

Der Mediumdurchfluß bzw. die Perfusionsstromgröße wurde mit Hilfe eines "Bubble Flowmeters" gemessen und folgendermaßen berechnet:

$$\text{Durchfluß (} \frac{\text{ml}}{\text{min}} \text{)} = \frac{2 \text{ ml} \times 60}{\text{gemessene Zeit (sec)}}$$

Die Werte für die Perfusionsstromgröße bezogen sich alle auf ein Herzgewicht von im Mittel 1 g ($0,97 \pm 0,01$).

Die Herzfrequenz wurde in fünfminütigen Zeitabständen mit der Stoppuhr abgelesen. Die Kontraktionen wurden pro Minute angegeben.

7. Sauerstoffmessung

Der im Perfusionsmedium physikalisch gelöste Sauerstoff wurde amperometrisch mit einem Elektrodensystem (Fa. Gimat, Polling, BRD) kontinuierlich gemessen, einer Modifizierung der von Clark erstmals 1953 (14) beschriebenen Meßanordnung. Die Elektrode bestand aus einer Goldkathode und einer Silberanode, verbunden durch ein KCl-Gel und getrennt vom Perfusionsmedium durch eine gasdurchlässige Teflonmembran. Durch die angelegte Spannung kam es an der Platinoberfläche zu einer Sauerstoffreduktion. Der dabei entstehende Reduktionsstrom ist der Sauerstoffkonzentration proportional, wenn im Meßkreis eine Polarisationsspannung von 0,7 Volt angelegt ist.

Geeicht war die Elektrode zuerst in einer Nulllösung (O_2 -freie Lösung), dann in genau definiertem O_2 -gesättigten Wasser. Die Bestimmung der Sauerstoffaufnahme des Herzens erfolgte, indem man die O_2 -Konzentrationen vor und hinter dem isolierten Organ bestimmte. Der Sauerstoffverbrauch errechnete sich aus der Sauerstoffkonzentrationsdifferenz (AVD), der Durchflußgeschwindigkeit (DF) und des Herzfeuchtgewichts (FG) nach folgender Formel:

$$\text{Sauerstoffaufnahme} = \frac{\text{AVD} \times \text{DF} \times a}{\text{FG}} = \mu\text{l } \text{O}_2/\text{g} \times \text{min}$$

AVD = Sauerstoffkonzentrationsdifferenz in $\mu\text{l/ml}$

DF = Durchflußgeschwindigkeit in ml/min

a = Bunsenscher Absorptionskoeffizient = $0,023 \text{ ml } \text{O}_2 \text{ gelöst in } 1 \text{ ml } 0,9 \% \text{ NaCl bei } 760 \text{ Torr, } 37^\circ\text{C}$

FG = Feuchtgewicht des Herzens in Gramm

Unter Zugrundelegung eines O_2 -Löslichkeitskoeffizienten von $a = 0,023 \text{ ml/Atm}$ und einer Mindestperfusionsstromgröße von 4 ml/min betrug das Sauerstoffangebot an das Herz etwa $90 \mu\text{l/min}$. Dieses kann nach einem Vergleich mit den von Fischer (28) an Herzen schwererer Tiere gemessenen Werten des Sauerstoffverbrauchs als ausreichend gelten.

8. Probenentnahme

Es wurde $0,6 \text{ ml}$ Perfusat in fünfzehnminütigen Zeitabständen aus dem Sammelgefäß hinter dem Herz entnommen.

Die $0,1 \text{ ml}$ Perfusatprobe für die Glukose bzw. die $0,5 \text{ ml}$ für die Laktatbestimmung wurde jeweils mit $1 \text{ ml } 3 \% \text{ igen}$ bzw. mit $0,5 \text{ ml } 6 \% \text{ igen}$ Perchlorsäure in Reagenzgläser zur Entweißung gemischt. Danach wurde es zentrifugiert und der eiweißfreie Überstand mit $1,65 \text{ Molaren}$ Kaliumhydrogencarbonat auf einen pH von 7 titriert.

III. ERGEBNISSE =====

A. UNTERARMVERSUCHE

1. Ergebnisse unter Hypoxie und physiologischer Kochsalzinfusion

a) Durchblutung

Die Muskeldurchblutung betrug während der Nullperiode $2,1 \pm 0,4$ ml/100 g x min. In der ersten postischämischen Minute erhöhte sie sich rasch signifikant auf $19,7 \pm 3$ ml/100 g x min und sank anschließend während der zweiten und dritten postischämischen Minute wieder zu dem Bereich der Ausgangswerte ab ($1,8 \pm 0,4$ ml/100 g x min) (Tab. 1, Abb. 4).

b) Sauerstoff

Während der Nullphase betrug die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz $8,2 \pm 0,5$ ml/100 ml und die aus Muskeldurchblutung multipliziert mit arterio-venöser Differenz kalkulierte Sauerstoffaufnahme $0,17 \pm 0,01$ ml/100 g x min. Postischämisch nahm die O_2 -Differenz signifikant auf $3,0 \pm 0,3$ ml/100 ml ab, während der O_2 -Verbrauch entsprechend der reaktiven Hyperämie signifikant auf $0,6 \pm 0,06$ ml/100 g x min stieg. Nach der zweiten Minute vergrößerte sich die O_2 -Differenz auf $4,4 \pm 1,2$ ml/100 ml und erreichte in der dritten Minute nahezu die Meßwerte der Null-Lage. Die muskuläre O_2 -Aufnah-

me reduzierte sich mit dem Abfall der Durchblutung und näherte sich zum Versuchsschluß dem Ausgangswert (Tab. 1, Abb. 5).

c) Substratstoffwechsel

Glukose

Die durchschnittliche arterio-venöse Glukosedifferenz lag bei $340 \pm 35 \mu\text{mol/l}$. Während der reaktiven Stoffwechseladaptation wuchs die Differenz auf $775 \pm 103 \mu\text{mol/l}$, blieb in dieser Höhe bis zu der ersten Minute und fiel anschließend auf einen Wert von $525 \pm 48 \mu\text{mol/l}$ ab (Tab. 2).

Wegen des gleichzeitigen Durchblutungsanstiegs errechnete sich nach dem Lösen der Oberarmsperre eine gegenüber dem Ruhewert von $0,7 \pm 0,1 \mu\text{mol/100 g} \times \text{min}$ signifikant erhöhte Utilisationsrate von $15,3 \pm \mu\text{mol/100 g} \times \text{min}$. Diese reduzierte sich nach der dritten Minute auf den Ausgangswert (Tab. 2, Abb. 6).

Laktat

Während der Basalperiode wurde eine mittlere arterio-venöse Laktatkonzentrationsdifferenz von $-152 \pm 24 \mu\text{mol/l}$ gemessen. Postischämisch wuchs sie nach 30 sec auf $-217 \pm 32 \mu\text{mol/l}$ und nach 60 sec signifikant auf $-320 \pm 87 \mu\text{mol/l}$ an. Der weitere Versuchsablauf zeigte einen anschließenden wieder signifikanten Abfall auf $-132 \pm 32 \mu\text{mol/l}$ nach der dritten Minute (Tab. 3).

Die Laktatbildung betrug während der Anfangsperiode $0,3 \pm 0,03 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$, stieg nach der Ischämie auf $4,3 \pm 0,6 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$, erreichte nach einer Minute den Gipfel mit $6,3 \pm 3,4 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ und fiel anschließend nach der zweiten Minute wieder auf den Nullwert ab (Tab. 3, Abb. 7).

Azetazetat

Die Messungen ergaben während der Nullphase eine arterio-venöse Azetazetatkonzentrationsdifferenz von $35 \pm 6 \mu\text{mol/l}$, die sich nach dem Lösen der Unterarmblutsperre auf $24 \pm 4 \mu\text{mol/l}$ verminderte. Nach einer Minute erreichte sie den Scheitelpunkt mit $20 \pm 6 \mu\text{mol/l}$, und näherte sich nach der dritten Minute wieder dem Basiswert (Tab. 4). Der Azetazetatverbrauch kletterte mit der starken Durchblutungssteigerung nach 30 sec auf das siebenfache, nämlich von $0,07 \pm 0,01 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$, auf $0,4 \pm 0,07 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ und sank anschließend nach der zweiten Minute wieder auf $0,09 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ zurück (Tab. 4, Abb. 8).

Tabelle 1:

Muskeldurchblutung (DB), arterielle (A), venöse (V) Konzentrationen, arterio-venöse Konzentrationsdifferenzen (AVD) und Aufnahmeraten (Util.) von Sauerstoff am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung

	Basalperiode ^x	Postischämie			
		1/2 Min.	1 Min.	2 Min.	3 Min.
A ^a	20,3 ± 0,2	20,2 ± 0,1	20,1 ± 0,1	20,1 ± 0,1	20,1 ± 0,1
V ^a	12,1 ± 0,5	17,2 ± 0,2	17,6 ± 0,8	15,9 ± 1,2	14,0 ± 0,9
AVD ^a	8,2 ± 0,5	3,0 ± 0,3 [§]	2,5 ± 0,8 [§]	4,4 ± 1,2 [§]	6,1 ± 1,0
DB ^b	2,1 ± 6,4	19,7 ± 3,0 [§]			
Util. ^c	0,17 ± 0,01	0,6 ± 0,06	0,51 ± 0,1 [§]	0,07 ± 0,02	0,11 ± 0,01

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in ml/100 ml (a), ml/100 g x min (b) und ml/100 g x min (c).

x: Für jeden einzelnen Probanden wurde zunächst ein Mittel aus 4 in 10minütigen Intervallen abgenommenen Blutproben errechnet.

§: signifikanter Unterschied zur Basalperiode im verbundenen t-Test ($p < 0,05$).

Tabelle 2: Muskeldurchblutung (DB), arterielle (A) und venöse (V) Konzentrationen, arterio-venöse Konzentrationsdifferenzen (AVD) und Aufnahmezeiten (Utl.) von Glukose am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung

	Basalperiode ^x	Postischämie			
		1/2 Min.	1 Min.	2 Min.	3 Min.
A ^a	4473 ± 17	4460 ± 18	4460 ± 16	4460 ± 16	4475 ± 23
V ^a	4133 ± 14	3685 ± 24	3675 ± 18	3935 ± 18	3975 ± 17
AVD ^a	340 ± 44	775 ± 10 ^{\$}	775 ± 48 ^{\$}	535 ± 48 ^{\$}	500 ± 70 ^{\$}
DB ^b	2,1 ± 0,4	19,7 ± 3 ^{\$}			
Utl. ^c	0,7 ± 0,1	15,3 ± 2 ^{\$}	15,3 ± 0,9 ^{\$}		0,9 ± 0,1

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in $\mu\text{mol} / \text{l}$ (a), $\text{ml}/100 \text{ g} \times \text{min}$ (b) und $\mu\text{mol} / 100 \text{ g} \times \text{min}$ (c)

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 1

Tabelle 3: Muskeldurchblutung (DB), arterielle (A) und venöse (V) Konzentrationen, arterio-venöse Konzentrationsdifferenzen (AVD) und Produktionsraten (Prod.) von Laktat am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung

	Basalperiode ^x	P o s t i s c h ä m i e			
		1/2 Min.	1 Min.	2 Min.	3 Min.
A ^a	355 ± 24	328 ± 22	340 ± 29	410 ± 32	400 ± 44
V ^a	507 ± 46	545 ± 34	660 ± 76	615 ± 60	532 ± 19
AVD ^a	-152 ± 25	-217 ± 34 ^{\$}	-320 ± 87 ^{\$}	-205 ± 85	-132 ± 32
DB ^b	2,1 ± 0,4	19,7 ± 3,0 ^{\$}			
Prod. ^c	0,3 ± 0,05	4,3 ± 0,6 ^{\$}	6,3 ± 3,4 ^{\$}	0,4 ± 0,15	0,2 ± 0,06

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in $\mu\text{mol} / 100 \text{ g} \times \text{min}$ (a), $\text{ml} / 100 \text{ g} \times \text{min}$ (b) und $\mu\text{mol} / 100 \text{ g} \times \text{min}$ (c)

Zeichenerklärung siehe Tabelle 1

Tabelle 4: Muskeldurchblutung (DB), arterielle (A) und venöse (V) Konzentrationen, arteriovenöse Konzentrationsdifferenzen (AVD) und Aufnahmeraten (Util.) von Azetazetat am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung

	Basalperiode ^x	P o s t i s c h ä m i e			
		1/2 Min.	1 Min.	2 Min.	3 Min.
A ^a	103 ± 20	101 ± 20	98 ± 20	100 ± 20	100 ± 20
V ^a	68 ± 17	77 ± 17	7,8 ± 17	74 ± 17	70 ± 13
AVD ^a	35 ± 6	2,4 ± 4	20 ± 6 [§]	26 ± 9	30 ± 6
DB ^b	2,1 ± 0,4	19,7 ± 3,0 [§]		1,8 ± 0,4	
Util. ^c	0,07 ± 0,01	0,4 ± 0,07 [§]	0,4 ± 0,1 [§]	0,09 ± 0,04	0,05 ± 0,01

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in µmol/l (a), ml/100 g · min (b) und µmol/100 g · min (c).

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 1

2. Ergebnisse unter Hypoxie und Aprotinin-Infusion

a) Durchblutung

Die Muskeldurchblutung während der intravenösen Infusion von Aprotinin zeigte mit $2,0 \pm 0,3$ ml/100 g x min in der Basalzeit keinen signifikanten Unterschied zu der Gruppe, die nur physiologisches Kochsalz infundiert bekommen hat. Nach der 3minütigen Muskelischämie erhöhte sich die Unterarmdurchblutung in der ersten Minute signifikant auf $15,1 \pm 2,5$ ml/100 g x min, erreichte jedoch in der zweiten Minute wieder den Nullwert (Tab. 5, Abb. 4).

b) Sauerstoff

Die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz betrug während der Aprotinin-Infusion $8,8 \pm 1$ ml/100 ml, die Sauerstoffaufnahme des Muskelgewebes $0,17 \pm 0,02$ ml/100 g x min. Postischämisch kam es zu einer signifikanten Verminderung der arterio-venösen Sauerstoffdifferenz auf $3,0 \pm 0,3$ ml/100 ml, wobei sich die O_2 -Aufnahme des Muskelgewebes auf $0,42 \pm 0,03$ ml/100 g x min erhöhte. In der zweiten postischämischen Minute vergrößerte sich die arterio-venöse Spanne auf $5,7 \pm 1,2$ ml/100 ml, die Sauerstoffaufnahme des Gewebes verringerte sich entsprechend der Muskeldurchblutung auf $0,12 \pm 0,03$ ml/100 g x min (Tab. 5, Abb. 5).

c) Substratstoffwechsel

Glukose

Die arterio-venöse Blutzuckerkonzentrationsdifferenz war in der Anfangslage $390 \pm 24 \mu\text{mol/l}$. Nach der Blutsperre erweiterte sich signifikant die Spanne zwischen arteriellem und venösen Wert auf $675 \pm 25 \mu\text{mol/l}$ (erste Minute) und nahm wieder auf $475 \pm 48 \mu\text{mol/l}$ (dritte Minute) ab (Tab. 6).

Die Glukoseaufnahme verhielt sich korrespondierend zur Durchblutung: von $0,78 \pm 0,04 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ erhöhte sie sich nach 30 sec auf $7,6 \pm 0,6 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$, um nach 2 Minuten wieder zur Nullage zurückzukehren (Tab. 6, Abb.6).

Laktat

Die arterio-venöse Differenz betrug in der Nullperiode $-107 \pm 11 \mu\text{mol/l}$, die berechnete Produktion des Muskelgewebes $0,2 \pm 0,02 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$. Die reaktive postischämische arterio-venöse Differenzerhöhung, nach 30 sec: $-145 \pm 19 \mu\text{mol/l}$, war signifikant kleiner als die während physiologischer Kochsalzinfusion. Sie stieg weiter bis $-195 \pm 43 \mu\text{mol/l}$ nach 1 Minute an und fiel anschließend wieder ab (Tab. 7). Die Laktatbildung war 30 sec nach der Ischämie mit $2,2 \pm 0,3 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ hochsignifikant größer gegenüber dem Wert der Ausgangslage. Sie reduzierte sich nach 2 Minuten auf $0,3 \pm 0,04 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ (Tab. 7, Abb. 7).

Azetazetat

Während der Aprotinin-Infusion zeigte die arterio-venöse Azetazetatkonzentrationsdifferenz keine eindeutigen Unterschiede zu den Werten in den Versuchen mit physiologischer Kochsalzlösung. Nach dreiminütiger Unterbrechung des Blutstromes erhöhte sich die Differenz signifikant auf 52 ± 6 $\mu\text{mol/l}$ (60 sec) und verminderte sich im Anschluß an die dritte Minute auf 42 ± 6 $\mu\text{mol/l}$ (Tab. 8).

Die Azetazetatutilisation der Muskelzellen berechnete sich für die Nullphase auf $0,06 \pm 0,01$ $\mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ und nahm postischämisch hochsignifikant auf $0,7 \pm 0,05$ $\mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ zu. In der 2. Minute fiel sie wieder in den Bereich des Ausgangswertes ab: $0,08 \pm 0,01$ $\mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ (Tab. 8, Abb. 8).

Tabelle 5: Muskeldurchblutung (DB), arterielle (A) und venöse (V) Konzentrationen, arterio-venöse Konzentrationsdifferenzen (AVD) und Aufnahmeraten (Util.) von Sauerstoff am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode und nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von Aprotinin

	Basalperiode ^x	P o s t i s c h ä m i e			
		1/2 Min.	1 Min.	2 Min.	3 Min.
A ^a	20,3 ± 0,2	20,1 ± 0,1	20,1 ± 0,1	20,1 ± 0,1	20,1 ± 0,1
V ^a	11,5 ± 0,9	17,1 ± 0,2	17,8 ± 0,4	14,4 ± 1,2	12,3 ± 0,8
AVD ^a	8,8 ± 1,0	3,0 ± 0,3 ^{\$}	2,3 ± 0,8 ^{\$}	5,7 ± 1,2	7,8 ± 0,9
DB ^b	2,0 ± 0,3	15,1 ± 2,5 ^{\$}		1,8 ± 0,3	
Util. ^c	0,17 ± 0,01	0,42 ± 0,03 ^{\$}	0,35 ± 0,07 ^{\$}	0,12 ± 0,03	0,14 ± 0,01

Die Daten sind angegeben als Mittelwert ± SEM in ml/100 ml (a), ml/100 g · min (b) und ml/100 g · min.

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 1

Tabelle 6: Muskeldurchblutung (DB), arterielle (A) und venöse (V) Konzentrationen, arteriovenöse Konzentrationsdifferenzen (AVD) und Aufnahmeraten (Util.) von Glukose am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von Aprotinin

	Basalperiode ^x	Postischämie			
		1/2 Min.	1 Min.	2 Min.	3 Min.
A ^a	4420 ± 174	4425 ± 165	4490 ± 17.6	4445 ± 179	4440 ± 131
V ^a	4030 ± 173	3925 ± 149	3015 ± 183	3995 ± 162	3965 ± 161
AVD ^a	390 ± 24	500 ± 41 ^S	675 ± 25 ^S	450 ± 50	475 ± 43
DB ^b	2,0 ± 0,3	15,1 ± 2,5 ^S		1,8 ± 0,3	
Util. ^c	0,78 ± 0,04	7,6 ± 0,6 ^S	10,2 ± 0,4 ^S	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in µmol/l (a), ml/100 g x min (b) und µmol/100 g x min

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 1

Tabelle 7: Muskeldurchblutung (DB), arterielle (A) und venöse (V) Konzentrationen, arteriovenöse Konzentrationsdifferenzen (AVD) und Produktionsraten (Pro) von Laktat während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von Aprotinin

	Basalperiode ^x	Postischämie			
		1/2 Min.	1 Min.	2 Min.	3 Min.
A ^a	385 ± 41	355 ± 17	343 ± 16	350 ± 21	335 ± 31
V ^a	492 ± 18	500 ± 19	538 ± 34	517 ± 17	545 ± 19
AVD ^a	-107 ± 11	-145 ± 19	-195 ± 43 [§]	-167 ± 23 [§]	-210 ± 25 [§]
DB ^b	2,0 ± 0,3	15,1 ± 2,5 [§]		1,8 ± 0,3	
Pro	0,2 ± 0,02	2,2 ± 0,3 [§]	2,9 ± 0,7 [§]	0,3 ± 0,04	0,4 ± 0,04

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in $\mu\text{mol/l}$ (a), $\text{ml}/100 \text{ g} \cdot \text{min}$ (b) und $\mu\text{mol}/100 \text{ g} \cdot \text{min}$.

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 1

Tabelle 8: Muskeldurchblutung (DB), arterielle (A) und venöse (V) Konzentrationen, arterio-venöse Konzentrationsdifferenzen (AVD) und Aufnahmeraten (Util.) von Azetazetat am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von Aprotinin

	Basalperiode ^x	Postischämie			
		1/2 Min.	1 Min.	2 Min.	3 Min.
A ^a	105 ± 18	113 ± 21	114 ± 21	114 ± 19	114 ± 19
V ^a	76 ± 18	66 ± 19	62 ± 25	68 ± 25	72 ± 1
AVD ^a	32 ± 5	47 ± 5 ^{\$}	52 ± 6 ^{\$}	46 ± 0	42 ± 6
DB ^b	2,0 ± 0,3	15,1 ± 2,5		1,8 ± 0,3	
Util. ^c	0,06 ± 0,01	0,7 ± 0,05 ^{\$}	0,8 ± 0,08 ^{\$}	0,08 ± 0,01	0,07 ± 0,01

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in µmol/l (a), ml/100 g · min (b) und µmol/100 g · min.

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 1

3. Ergebnisse unter Hypoxie, Aprotinin- und Bradykinin- Infusion

a) Durchblutung

Die Unterarmdurchblutung lag mit $2,2 \pm 0,1$ ml/100 g x min im Bereich der beiden Vorversuche. Nach der Muskelschämie erhöhte sich dieser Wert auf $24,3 \pm 0,8$ ml/100 x min (erste Minute) und befand sich somit signifikant höher als unter der alleinigen Aprotinin-Infusion. In der letzten Versuchsperiode (dritte postischämische Minute) kam es zu einem Rückgang der Durchblutung auf $2,7 \pm 0,1$ ml/100 g x min, ein Wert, der signifikant höher lag gegenüber den beiden Vorversuchen (Tab. 9, Abb. 4).

b) Sauerstoff

Die arterio-venöse Sauerstoffdifferenz in der Nullperiode befand sich im Mittel bei $9,0 \pm 0,6$ ml/100 ml und nahm signifikant auf $2,6 \pm 0,2$ ml/100 ml nach der dreiminütigen Blutsperre ab. Es folgte jedoch ab der ersten Minute wieder eine Zunahme von $2,9 \pm 0,4$ ml/100 ml auf $6,4 \pm 0,8$ ml/100 ml in der dritten Minute (Tab. 9).

Die Sauerstoffutilisation des Unterarmes nahm nach dem Lösen der Unterarmmanschette um das Dreifache, nämlich von $0,19 \pm 0,01$ ml/100 g x min auf $0,63 \pm 0,04$ ml/100 g x min zu und zeigte zum Schluß (dritte Minute) der Durchblutungsabnahme korrespondierend eine Verminderung auf $0,17 \pm 0,02$ ml/100 g x min (Tab. 9, Abb. 5).

c) Substratstoffwechsel

Glukose

Während der Basalperiode ergab sich eine arterio-venöse Blutzuckerdifférenz von $443 \pm 36 \mu\text{mol/l}$. Unter der Bradykinininfusion folgte postischämisch ein signifikanter Anstieg bis zu der dritten Minute von $625 \pm 32 \mu\text{mol/l}$ auf $700 \pm 61 \mu\text{mol/l}$ (Tab. 10).

Bedingt durch die dreiminütige Ischämie kam es zu einer fünfzehnfachen Steigerung der Blutzuckeraufnahme ($1,0 \pm 0,08$ auf $15,2 \pm 0,8 \mu\text{mol/l}$), die sich entsprechend des Durchblutungsrückganges am Versuchsende auf $1,9 \pm 0,2 \mu\text{mol/l}$ reduzierte (Tab. 10, Abb. 6).

Laktat

Die Laktatkonzentration des venösen Blutes unter Bradykinininfusion lag um $127 \pm 13 \mu\text{mol/l}$ höher als die arterielle. Nach der Ischämie kam es zu einer Vergrößerung der arterio-venösen Spanne auf $-170 \pm 23 \mu\text{mol/l}$. In der zweiten Minute sank die arterio-venöse Differenz unter den Wert der Nullperiode auf $-115 \pm 17 \mu\text{mol/l}$ (Tab. 11).

Als Ausdruck der reaktiven postischämischen Stoffwechselveränderungen zeigte sich eine 14fache Steigerung der Laktatproduktion in der ersten halben Minute, die jedoch im weiteren Verlauf wieder den Ausgangswert erreichte (Tab. 11, Abb. 7).

Azetazetat

Die arterielle Azetazetatkonzentration sowie die arterio-venöse Differenz befanden sich vor der Ischämie im Normalbereich.

Auch nach der Ischämie kam es zu keiner signifikanten Veränderung (Tab. 12). Die Azetatzetataufnahme verhielt sich entsprechend der Durchblutung: Sie stieg nach der Ischämie um das 10fache an und sank auf den Nullwert in der zweiten Minute ab (Tab. 12, Abb. 8).

Tabelle 9: Muskeldurchblutung (DB), arterielle (A) und venöse (V) Konzentrationen, arterio-venöse Konzentrationsdifferenzen (AVD) und Aufnahmeraten (Util.) von Sauerstoff am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

	Basalperiode ^x	P o s t i s c h ä m i e			
		1/2 Min.	1 Min.	2 Min.	3 Min.
A ^a	20,2 ± 0,2	20,1 ± 0,1	20,0 ± 0,1	20,0 ± 0,1	20,0 ± 0,1
V ^a	11,2 ± 0,7	17,5 ± 0,1	17,2 ± 0,4	16,1 ± 0,5	13,6 ± 0,8
AVD ^a	9,0 ± 0,6	2,6 ± 0,2 [§]	2,9 ± 0,4 [§]	3,9 ± 0,5 [§]	6,4 ± 0,8 [§]
DB ^b	2,2 ± 0,1	24,3 ± 0,8 [§]		2,7 ± 0,1	
Util. ^c	0,19 ± 0,01	0,63 ± 0,04	0,7 ± 0,1 [§]	0,1 ± 0,01	0,17 ± 0,02

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in ml/100 ml (a), ml/100 g · min (b) und ml/100 g · min (c)

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 1

Tabelle 10: Muskeldurchblutung (DB), arterielle (A) und venöse (V) Konzentrationen, arterio-venöse Konzentrationsdifferenzen (AVD), Aufnahmeraten (Util.) von Glukose am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

	Basalperiode ^x	P o s t i s c h ä m i e			
		1/2 Min.	1 Min.	2 Min.	3 Min.
A ^a	4468 ± 40	4500 ± 20	4425 ± 14	4563 ± 31	4525 ± 14
V ^a	4025 ± 62	3875 ± 14	3900 ± 35	3875 ± 14	3825 ± 54
AVD ^a	443 ± 36	625 ± 32 ^S	625 ± 25	688 ± 43 ^S	700 ± 61 ^S
DB ^b	2,2 ± 0,1	24,3 ± 0,8 ^S		2,7 ± 0,1	
Util. ^c	1,0 ± 0,08	15,2 ± 0,8 ^S	15,2 ± 0,6 ^S	1,9 ± 0,1	1,9 ± 0,2

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in $\mu\text{mol} / \text{l}$ (a), $\text{ml}/100 \text{ g} \times \text{min}$ (b) und $\mu\text{mol} / 100 \text{ g} \times \text{min}$ (c)

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 1

Tabelle 11: Muskeldurchblutung (DB), arterielle (A) und venöse (V) Konzentrationen, arterio-venöse Konzentrationsdifferenzen (AVD), Produktionsraten (Pro) von Laktat am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

	Basalperiode ^x	Postischämie			
		1/2 Min.	1 Min.	2 Min.	3 Min.
A ^a	358 ± 25	368 ± 14	370 ± 32	390 ± 31	370 ± 35
V ^a	485 ± 33	538 ± 30	532 ± 18	505 ± 3,1	472 ± 3,3
AVD ^a	-127 ± 21	-170 ± 23 [§]	-162 ± 18 [§]	-115 ± 17	-102 ± 0,9
DB ^b	2,2 ± 0,1	24,3 ± 0,8		2,7 ± 0,1	
Pro	0,3 ± 0,04	4,1 ± 0,6 [§]	4,0 ± 0,4 [§]	0,3 ± 0,04	0,3 ± 0,03

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in $\mu\text{mol} / \text{l}$ (a), $\text{ml}/100 \text{ g} \times \text{min}$ (b) und $\mu\text{mol} / 100 \text{ g} \times \text{min}$ (c).

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 1

Tabelle 12: Muskeldurchblutung (DB), arterielle (A) und venöse (V) Konzentrationen, arteriovenöse Konzentrationsdifferenzen (AVD), Aufnahmeraten (Util.) von Azetazetat am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

	Basalperiode ^x	P o s t i s c h ä m i e			
		1/2 Min.	1 Min.	2 Min.	3 Min.
A ^a	90 ± 18	88 ± 17	88 ± 18	90 ± 18	90 ± 17
V ^a	63 ± 26	63 ± 18	64 ± 19	66 ± 20	65 ± 18
AVD ^a	27 ± 4	25 ± 2	24 ± 2	24 ± 2	25 ± 2
DB ^b	2,2 ± 0,1	24,3 ± 0,8 [§]		2,7 ± 0,1	
Util. ^c	0,06 ± 0,01	0,7 ± 0,07 [§]	0,6 ± 0,04 [§]	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in $\mu\text{mol} / \text{l}$ (a), $\text{ml}/100 \text{ g} \times \text{min}$ (b) und $\mu\text{mol} / 100 \text{ g} \times \text{min}$ (c)

Zeichenerklärung: siehe Tabelle 1

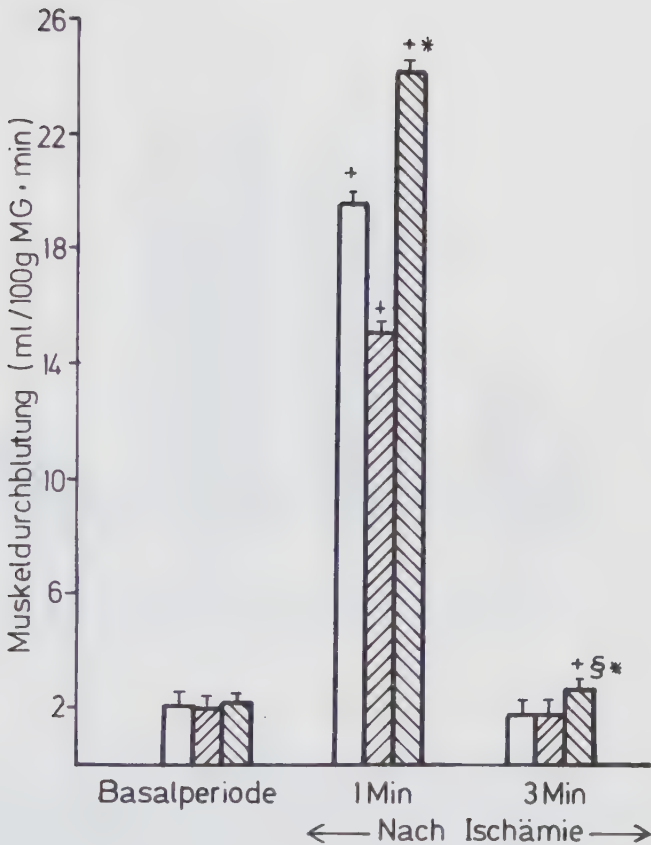


Abb. 4: Muskeldurchblutung während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie

Die Säulen zeigen das Mittel $\pm$ SEM von je vier gesunden Probanden während einer Infusion von physiologischer Kochsalzlösung (□), zusätzlicher Infusion von Aprotinin (▨) und Aprotinin plus Bradykinin (▩).

+ : signifikanter Unterschied gegenüber der Basalperiode im verbundenen t-Test ($p < 0,05$).

§ : signifikanter Unterschied gegenüber physiologischer Kochsalz-Infusion im unverbundenen t-Test ($p < 0,05$).

x : signifikanter Unterschied gegenüber Aprotinin-Infusion im unverbundenen t-Test ($p < 0,05$).

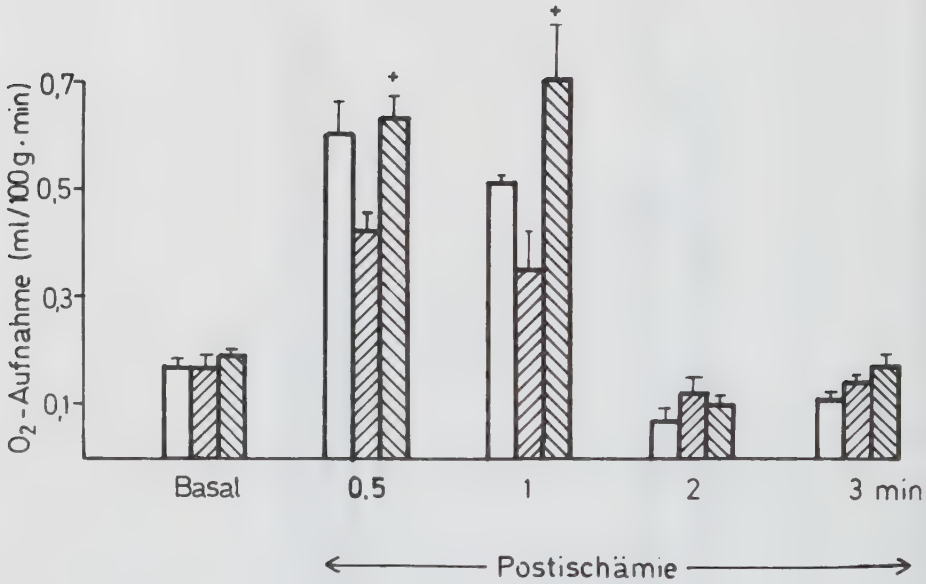


Abb. 5: Die muskuläre Sauerstoffaufnahme während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie. Die Säulen zeigen das Mittel $\pm$ SEM von je vier gesunden Probanden während einer Infusion von physiologischer Kochsalzlösung ($\square$), zusätzlicher Infusion von Aprotinin ($\square$ mit Schraffur) und Aprotinin plus Bradykinin ($\square$ mit Kreuzschraffur).

+ : signifikanter Unterschied gegenüber Aprotinin-Infusion im unverbundenen t-Test ($p < 0,05$).

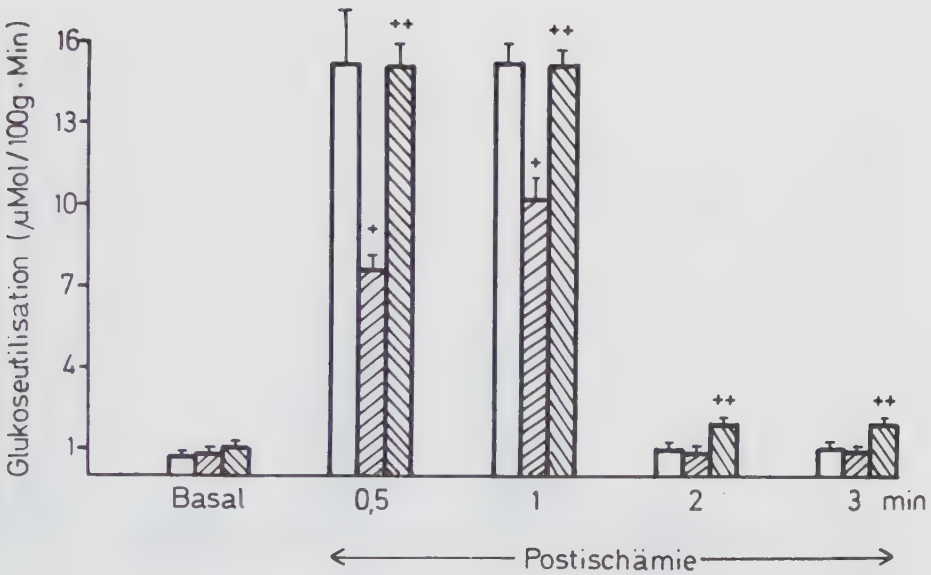


Abb. 6: Die muskuläre Glukoseaufnahme während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie

Die Säulen zeigen das Mittel $\pm$ SEM von je vier gesunden Probanden während einer Infusion von physiologischer Kochsalzlösung ($\square$), zusätzlicher Infusion von Aprotinin (hatched) und Aprotinin plus Bradykinin (cross-hatched).

+ : signifikanter Unterschied gegenüber physiologischer Kochsalz-Infusion im unverbundenen t-Test ($p < 0,05$)

++ : signifikanter Unterschied gegenüber Aprotinin-Infusion im unverbundenen t-Test ($p < 0,05$)

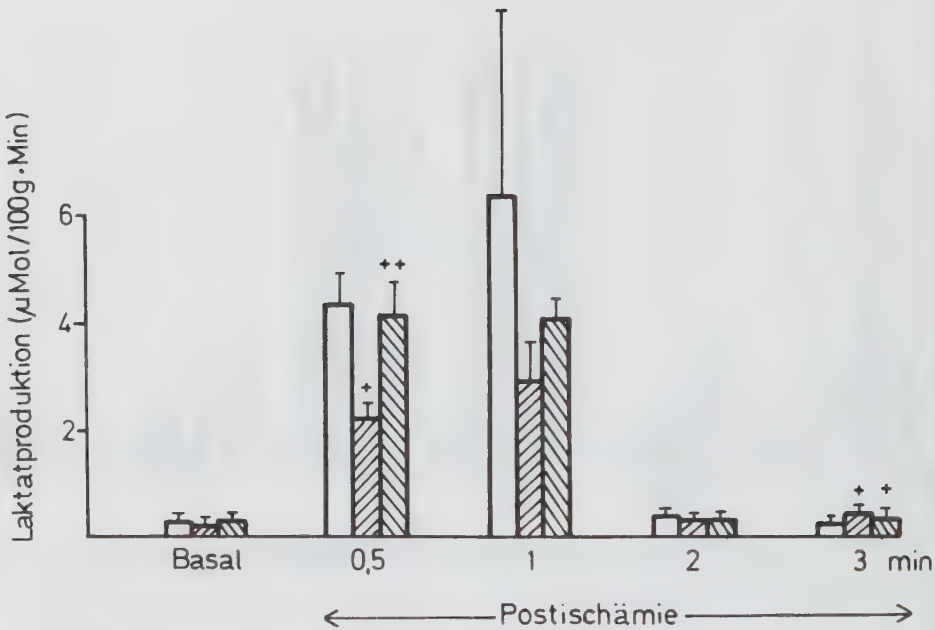


Abb. 7: Die muskuläre Laktatproduktion während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie

Die Säulen zeigen das Mittel $\pm$ SEM von je vier gesunden Probanden während einer Infusion von physiologischer Kochsalzlösung ($\square$), zusätzlicher Infusion von Aprotinin (hatched) und Aprotinin plus Bradykinin (cross-hatched).

+ : signifikanter Unterschied gegenüber physiologischer Kochsalz-Infusion im unverbundenen t-Test ($p < 0,05$)

++ : signifikanter Unterschied gegenüber Aprotinin-Infusion im unverbundenen t-Test ($p < 0,05$)

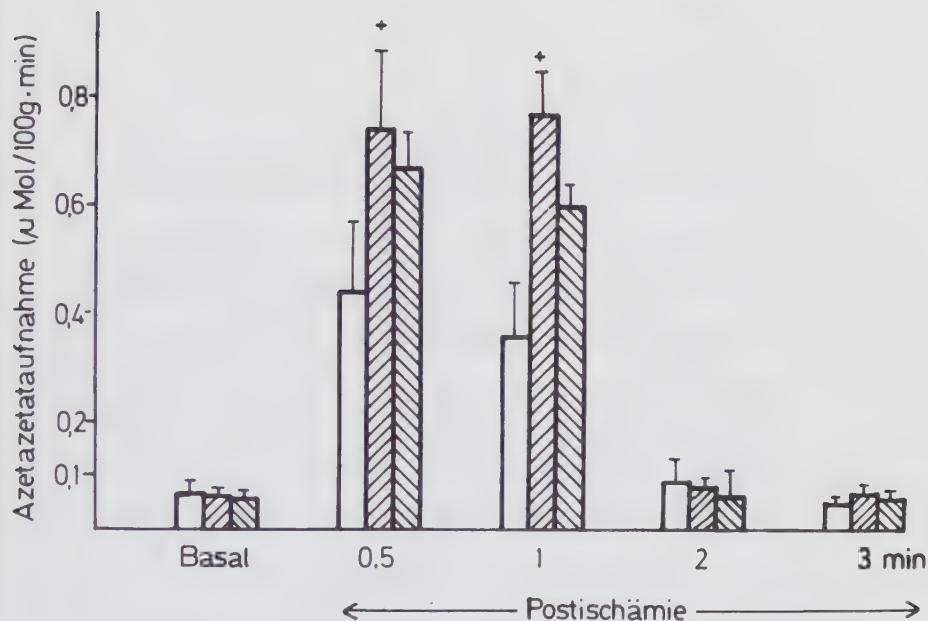


Abb. 8: Die muskuläre Azetataufnahme während einer Basalperiode sowie nach einer dreiminütigen Ischämie

Die Säulen zeigen das Mittel $\pm$ SEM von je vier gesunden Probanden während einer Infusion von physiologischer Kochsalzlösung (□), zusätzlicher Infusion von Aprotinin (▨) und Aprotinin plus Bradykinin (▩).

+ : signifikanter Unterschied gegenüber der physiologischen Kochsalz-Infusion im unverbundenen t-Test ($p < 0,05$)

B. TIERVERSUCHE =====

1. Ergebnisse unter Sauerstoffbegasung

a) Herzfrequenz, Koronardurchfluß, Sauerstoffaufnahme

Die Herzfrequenz des isoliert perfundierten Rattenherzens betrug beim Einsetzen in das geschlossene System $232,4 \pm 7,2$ pro Minute. Im Verlauf des gesamten Versuchsablaufes von 60 Minuten kam es unter Sauerstoffbegasung zu einer kontinuierlichen Frequenzverminderung, die sich rechnerisch jedoch erst ab der 30. Minute signifikant darstellte ($215,4 \pm 6,6$ Schläge/min). Am Versuchsende lag die Herzfrequenz bei $196,9 \pm 11,1$ Kontraktionen pro Minute (Tab. 12, Abb. 10).

Ein ähnliches Verhalten zeigte sich bei der Messung des Koronardurchflusses. Er war anfänglich $14,4 \pm 0,9$ ml/min und fiel bis zu dem Versuchsende auf $12,7 \pm 1$ ml/min, allerdings ohne rechnerische Signifikanz, ab (Tab. 13, Abb. 10).

Die Sauerstoffaufnahme der perfundierten Herzmuskulatur nahm in der ersten Versuchsphase von $112,6 \pm 9,1$ μ l/g x min auf $120,8 \pm 7,9$ μ l/g x min insignifikant zu. Anschließend fiel sie bis zum Versuchsschluß signifikant auf $98,3 \pm 10,6$ μ l/g x min (Tab. 13 Abb. 10)

b) Kohlenhydratstoffwechsel

Wie in Tab. 13 und Abb. 10 dargestellt, verhielten sich die Glukoseaufnahme und die Laktatfreisetzung im Verlaufe der sechzigminütigen Perfusion sehr ähnlich wie die hämodynamischen Parameter. So betrug die Glukoseaufnahme in den ersten fünfzehn Minuten $18,2 \pm 3,1 \mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$ und lag ab der fünfzehnten Minute konstant zwischen $15,3 \pm 2,6$ und $15,6 \pm 4 \mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$.

In ähnlicher Weise verhielt sich die Laktatbildung: Zunächst wurden $16,3 \pm 3,2 \mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$ abgegeben, danach in der 2. und 3. Versuchsperiode $14,4 \pm 3,3$ und $11,1 \pm 2,7 \mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$ (Tab. 13, Abb. 10).

Die pro 1 ml Durchfluß gerechneten Raten für die Glukoseaufnahme und die Laktatabgabe blieben während des ganzen Versuchsablaufes weitgehend konstant (Tab. 13, Abb. 16).

Tabelle 13: Herzfrequenz, Koronardurchblutung, Sauerstoffaufnahme und Laktatproduktion des isoliert perfundierten Rattenherzens (n = 10) unter Sauerstoffbegasung

	P e r f u s i o n s z e i t												
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Herzfrequenz	232,4 + 7,2 —	232,4 + 7,2 —	226,2 + 5,4 —	221,8 + 5,6 —	222,1 + 6,1 —	220,4 + 6,9 —	215,4 ⁺ + 6,6 —	217,9 + 6,2 —	212,9 + 4,6 —	205,6 + 11,5 —	205,8 + 11 —	200 + 11,5 —	196,9 + 11,1 —
Koronardurchblutung ^b	14,4 + 0,9 —	15 + 0,9 —	15,4 + 0,9 —	15,3 + 0,9 —	14,7 + 0,7 —	14,6 + 0,9 —	14,3 + 1 —	13,9 + 1 —	13,3 + 1 —	12,3 + 0,8 —	13,0 + 1 —	12,9 + 1 —	12,7 + 1 —
Sauerstoffaufnahme ^c	108,9 +10,7 —	112,7 + 7,3 —	118 + 6,9 —	120,8 + 7,9 —	116 + 8,4 —	117,5 + 8,3 —	114 + 9,7 —	108,7 +11,4 —	106,3 +10,6 —	97,4 +10 —	100,4 +10,5 —	98,2 +11 —	98,3 ⁺ +10,6 —
Glukoseverbrauch ^d e	15,3 + 2,6 15,6 + 3,2 0,06 + 0,01 0,07 + 0,01 15,6 + 4 0,07 + 0,01												
Laktatproduktion ^d e	14,4 + 3,3 11,1 + 2,7 0,07 + 0,02 16,3 + 3,2 0,07 + 0,01 12,2 + 1,6 0,07 + 0,01												

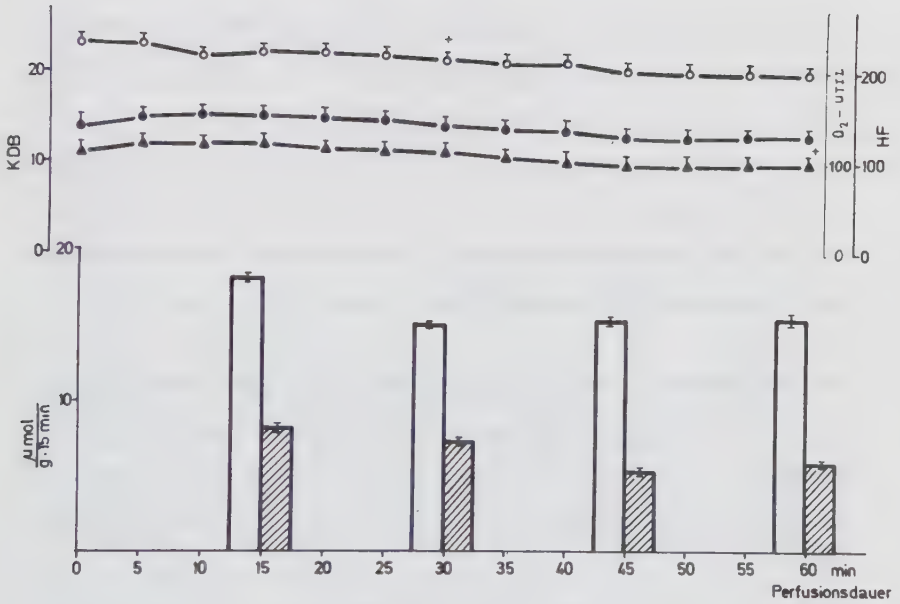


Abb. 10: Herzfrequenz (○), Koronardurchblutung (●), Sauerstoffverbrauch (▲), Glukoseverbrauch (□) und Laktatproduktion (▨) des isoliert perfundierten Rattenherzens in Abhängigkeit von der Perfusionsdauer unter Sauerstoffbegasung

+ : signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-Wert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

2. Ergebnisse unter Stickstoffbegasung

a) Herzfrequenz, Koronardurchfluß, Sauerstoffaufnahme

Wie aus der Tab. 14 hervorgeht, betrug die Herzfrequenz beim Einsetzen in das geschlossene System $108,5 \pm 14,1$ Kontraktionen pro Minute. In den ersten 15 Minuten hielt sich die mittlere Schlagfrequenz bei 80 pro Minute. Ab der fünfzehnten Minute zeigte sich jedoch ein kontinuierlicher Abfall bis zu der dreißigsten Minute, wonach keine Kontraktionen mehr zu beobachten waren (Tab. 14, Abb. 11).

Der Koronardurchfluß betrug in der ersten Versuchsminute $10,4 \pm 1,2$ ml/min. Nach den ersten zehn Minuten ging er innerhalb von 20 Minuten leicht auf $9,0 \pm 1,1$ ml/min zurück und lag am Versuchsende bei $8,0 \pm 1,1$ ml/min (Tab. 14, Abb. 11).

Da die Versuche unter Stickstoffbegasung liefen, fand keine Sauerstoffaufnahme des Herzmuskelgewebes statt.

b) Kohlenhydratstoffwechsel

Unter Hypoxie ergab sich eine deutliche Steigerung der Glukoseabhubrate gegenüber den Kontrollversuchen unter Sauerstoffbegasung. So betrug der Glukoseverbrauch in der ersten Versuchsperiode $35,1 \pm 3,5$ $\mu\text{mol/g} \times 15$ min, wonach sich jedoch in der zweiten Periode ein signifikanter Rückgang auf

$18,5 \pm 3,2 \mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$ zeigte. Im dritten Teil kam es zu keiner wesentlichen Änderung mehr: Die Aufnahme lag bei $19,3 \pm 3,7 \mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$ (Tab. 14, Abb. 11).

Berechnete man den Glukoseabhub auf konstanten Koronardurchfluß, dann war eine ähnliche Tendenz zu beobachten, mit zuerst sinkenden ($0,27 \pm 0,04$ auf $0,13 \pm 0,02 \mu\text{mol/g} \times \text{ml} \times \text{min}$) und zum Schluß etwas zunehmenden Verbrauchsraten ($0,19 \pm 0,06 \mu\text{mol/g} \times \text{ml} \times \text{min}$) (Tab. 14, Abb. 16).

Entsprechend dem gesteigerten Glukoseverbrauch zeigte sich unter den anaeroben Versuchsbedingungen eine hohe Laktatbildung. In der Anfangsphase erhöhte sich die Laktatfreisetzung auf das Dreifache, nämlich auf $51,0 \pm 5,5 \mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$. In der folgenden Periode fand sich eine weitere Steigerung auf $79,1 \pm 12,7 \mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$, und in dem letzten Abschnitt eine nicht signifikante Erniedrigung auf $67,6 \pm 19,5 \mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$ (Tab. 14, Abb. 11).

Die Milchsäureproduktion berechnet auf konstanten Durchfluß stieg während der gesamten Perfusion signifikant von $0,35 \pm 0,03$ auf $0,83 \pm 0,26 \mu\text{mol/g} \times \text{ml} \times \text{min}$ (Tab. 14, Abb. 16).

Tabelle 14: Herzfrequenz, Koronardurchblutung, Glukoseverbrauch und Laktatproduktion des isoliert perfundierten Rattenherzens (n = 9) unter Stickstoffbegasung

	P e r f u s i o n s z e i t (min)									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
Herzfrequenz ^a	108,5±14,1	87,1±8,2	78,9 ± 7,2	80,4± 7,3	71,1±10,8	56,4 ± 11,8	41,1 ± 11,6 ⁺	0	0	0
Koronardurchblutung ^b	10,4± 1,2	10,5±1,3	10,5 ± 1,3	9,1± 1	9,0± 0,9	9,1 ± 1,1	9,0 ± 1,1	8,0± 1,1	8,1±1,1	8,0±1,1
Glukoseverbrauch ^c		35,1 ± 3,5				18,5 ± 3,2 ^{**}			19,3 ± 3,7 ^{**}	
d		0,27 ± 0,04				0,13 ± 0,02 ^{**}			0,19 ± 0,06	
Laktatproduktion ^c		51,0 ± 5,5				79,1 ± 12,7 ^{**}			67,6 ± 19,5	
d		0,35 ± 0,03				0,66 ± 0,13 ^{**}			0,83 ± 0,26 ^{**}	

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in Kontraktionen/min (a), ml / min (b), $\mu\text{mol/g} \cdot 15 \text{ min}$ (c) und $\mu\text{mol/g} \cdot \text{ml} \cdot \text{min}$ (d).

+ signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-Wert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

** signifikanter Unterschied zum Meßwert bei 0-15 Minuten im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

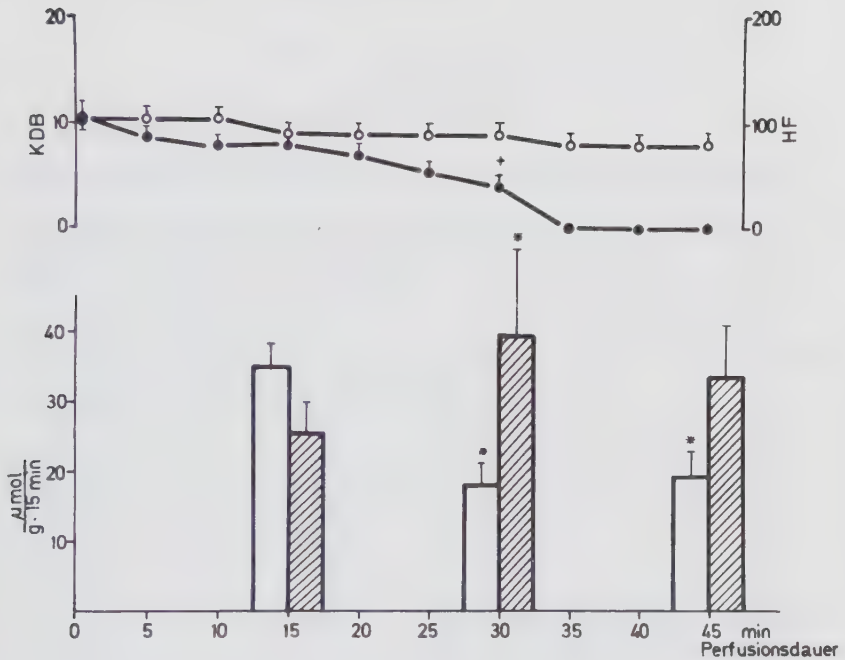


Abb. 11: Herzfrequenz (●), Koronardurchblutung (○), Glukoseverbrauch (□) und Laktatproduktion in Glukoseäquivalenten (▨) des Isoliert perfundierten Rattenherzens in Abhängigkeit von der Perfusionsdauer unter Stickstoffbegasung

* : signifikanter Unterschied zum Meßwert bei 0-15 Minuten

+ : signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-Wert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

3. Ergebnisse unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin

a) Herzfrequenz, Koronardurchfluß

Die Schlagfrequenz betrug beim Einsetzen der Herzen in das geschlossene Perfusionssystem $93,5 \pm 18,6$ pro Minute. Innerhalb von fünf Minuten fiel jedoch die Frequenz auf Null ab (Tab. 15, Abb. 12).

Der mittlere Koronardurchfluß lag in den ersten 5 Minuten bei $6,2 \pm 0,7$ ml/min. Danach kam es zu einem kontinuierlichen signifikanten Abfall, der in den letzten 15 Minuten im Durchschnitt bei $3,9 \pm 1,3$ ml/min lag (Tab. 15, Abb. 12).

b) Kohlenhydratstoffwechsel

Der Glukoseverbrauch der isolierten Rattenherzen war unter obengenannten Bedingungen in der ersten Periode $17,1 \pm 6$ $\mu\text{mol/g} \times 15$ min. Dies erhöhte sich im weiteren Verlauf nicht signifikant auf $19,2 \pm 2,3$ $\mu\text{mol/g} \times 15$ min und änderte sich in der Schlußperiode mit $20,6 \pm 5,3$ $\mu\text{mol/g} \times 15$ min kaum (Tab. 15, Abb. 12).

Ebenfalls tabellarisch (Tab. 15) war eine insignifikante Zunahmetendenz bei der Berechnung der Blutzuckeraufnahme pro 1 ml Perfusionsstromgröße ersichtlich (s. auch Abb. 16).

Bei einer Laktatproduktion von $36,1 \pm 4,8$ und $37,6 \pm 3,7$ $\mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$ in den ersten beiden Versuchsperioden zeigte sich ein gleichmäßiger Spiegel. Nach 30 Minuten nahm sie nicht signifikant auf $22,3 \pm 6$ $\mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$ ab (Tab. 15, Abb. 12).

Die auf 1 ml Koronardurchfluß bezogene Milchsäurefreisetzungsrates ergab anfänglich eine rechnerisch signifikante Zunahme (von $0,42 \pm 0,07$ auf $0,59 \pm 0,06$ $\mu\text{mol/g} \times \text{ml} \times \text{min}$) und darauffolgend eine insignifikante Abnahme bis zu dem Ausgangswert (Tab. 15, Abb. 16).

Tabelle 15: Herzfrequenz, Koronardurchblutung, Glukoseverbrauch und Laktatproduktion des isoliert perfundierten Rattenherzens (n = 8) unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin

	P e r f u s i o n s z e i t (min)									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
Herzfrequenz ^a	93,5±18,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koronardurchblutung ^b	7,4±0,9	6,2±0,7	6,1±0,9	5,0±0,4	4,8±0,4	4,1±0,5	4,1±0,6	4,1±0,4	3,8±0,5	3,6±0,5 ⁺
Glukoseverbrauch	17,1 ± 6				19,2 ± 2,3				20,6 ± 5,3	
	0,22 ± 0,06				0,3 ± 0,02				0,34 ± 0,08	
Laktatproduktion	36,1 ± 4,8				37,6 ± 3,7				22,3 ± 6	
-	0,42 ± 0,07				0,59 ± 0,06**				0,43 ± 0,12	

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in Kontraktionen/min (a), ml / min (b), $\mu\text{mol/g} \cdot 15 \text{ min}$ (c) und $\mu\text{mol/g} \cdot \text{ml} \cdot \text{min}$ (d).

+ : signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-Wert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

** : signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-15 min-Meßwert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

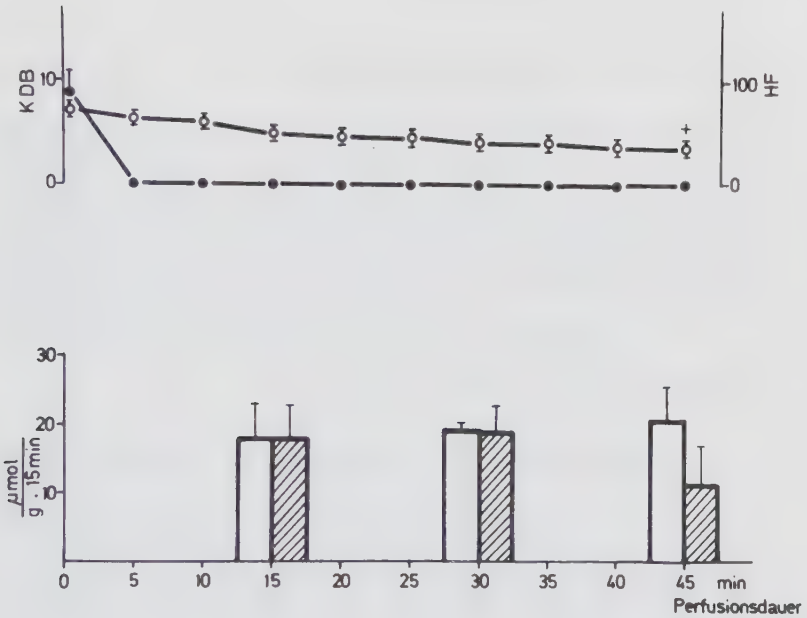


Abb. 12: Herzfrequenz (●), Koronardurchblutung (○), Glukoseverbrauch (□) und Laktatproduktion in Glukoseäquivalenten (▨) des isoliert perfundierten Rattenherzens in Abhängigkeit von der Perfusionsdauer unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin

+ : signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-Wert
im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

4. Ergebnisse unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin plus Actovegin^R

a) Herzfrequenz, Koronardurchfluß

Die isoliert perfundierten Rattenherzen zeigten beim Einsetzen in das geschlossene Perfusionssystem unter obengenannten Bedingungen keine Herzkontraktionen. Lediglich bei zwei Herzen fand sich eine anfängliche Kontraktionsaktivität von 100 Schlägen pro Minute, die jedoch innerhalb einer Minute erlosch (Tab. 16, Abb. 13).

Der Koronardurchfluß betrug in der ersten Versuchsminute $11,4 \pm 1,3$ ml/min. Im weiteren Verlauf kam es zu einer kontinuierlichen signifikanten Abnahme, so daß dies während der letzten zehn Versuchsminuten bei $5,1 \pm 1,4$ ml/min lag (Tab. 16, Abb. 13).

b) Kohlenhydratstoffwechsel

Der Glukoseverbrauch bei Versuchsbeginn war mit $27,9 \pm 7,6$ $\mu\text{mol/g} \times 15$ min signifikant höher als unter Zugabe von Aprotinin ohne Actovegin^R. Die darauffolgenden Werte: $29,0 \pm 6$ $\mu\text{mol/g} \times 15$ min nach 30 Minuten und $37,8 \pm 8,6$ $\mu\text{mol/g} \times 15$ min nach 45 Minuten zeigten eine kontinuierlich steigende Aufnahmetendenz (Tab. 16, Abb. 13).

Die Blutzuckeraufnahme bei konstanter Durchblutung erhöhte sich signifikant im Laufe der Versuchszeit von $0,21 \pm 0,06$ auf $0,39 \pm 0,07 \mu\text{mol g} \times \text{ml} \times \text{min}$ (Tab. 16, Abb. 16).

Die Laktatproduktion ergab ebenso eine Zunahme: von $51,2 \pm 9,9$ auf $71,8 \pm 19,4 \mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$ nach 45 Minuten (Tab. 16, Abb. 13).

Eine signifikante Zuwachsrate von 65 % war auch bei der Milchsäureproduktion bezogen auf gleichmäßige Koronardurchblutung zu sehen (Tab. 16, Abb. 16).

Tabelle 16: Herzfrequenz, Koronardurchblutung, Glukoseverbrauch und Laktatproduktion des isoliert perfundierten Rattenherzens (n = 8) unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin plus Actovegin^R

	P e r f u s i o n s z e i t (min)									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
Herzfrequenz ^a	25 ± 16,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Koronardurchblutung ^b	11,4 ± 1,3	9,9 ± 1,1	8,9 ± 0,7	8,1 ± 0,7	7,8 ± 1	7,4 ± 0,9	7,5 ± 1,2	5,1 ± 1,4	5,0 ± 1,4	5,3 ± 1,5
Glukoseverbrauch	c	27,9 ± 7,6				29 ± 6			37,8 ± 8,6	
	d	0,21 ± 0,06				0,28 ± 0,07*			0,39 ± 0,07*	
Laktatproduktion	c	51,2 ± 9,9				63,8 ± 11,9			71,8 ± 19,4	
	d	0,36 ± 0,09				0,63 ± 0,15			1,01 ± 0,42*	

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in Kontraktionen/min (a), ml / min (b), $\mu\text{mol/g} \cdot 15 \text{ min}$ (c) und $\mu\text{mol/g} \cdot \text{ml} \cdot \text{min}$ (d).

+ : signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-Wert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

* : signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-15 Minuten-Meßwert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

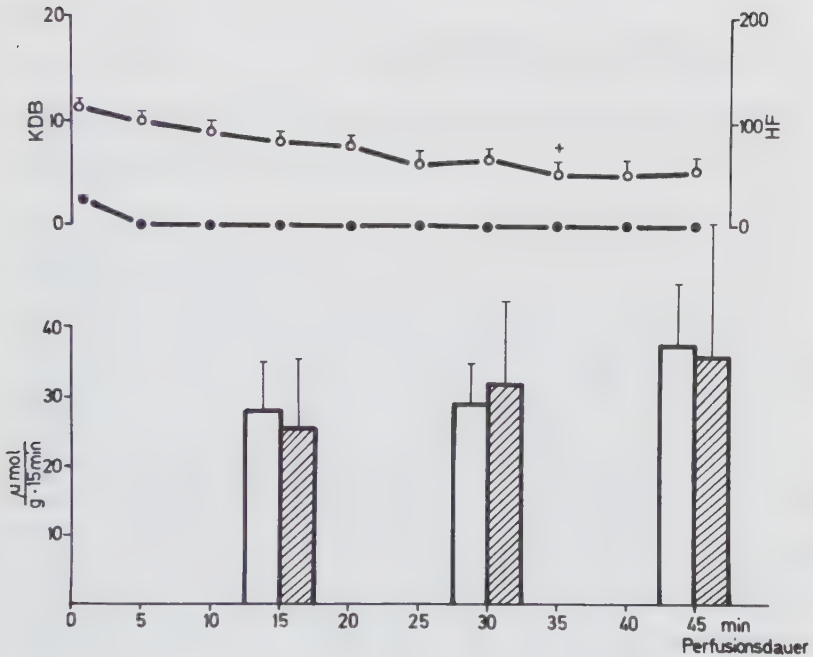


Abb. 13: Herzfrequenz (●), Koronardurchblutung (○), Glukoseverbrauch (□) und Laktatproduktion in Glukoseäquivalenten (▨) des isoliert perfundierten Rattenherzens in Abhängigkeit von der Perfusionsdauer unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin plus Actovegin^R

+ : signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-Wert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

5. Ergebnisse unter Stickstoffbegasung und Zugabe von
Aprotinin plus Bradykinin

a) Herzfrequenz, Koronardurchfluß

Unter zusätzlicher Gabe von Kininen konnte eine rhythmische Kontraktion der Rattenherzen beobachtet werden. Dem Rückgang der Frequenz während der ersten fünf Versuchsminuten von $101,5 \pm 17,4$ auf $23,7 \pm 12,8$ Schläge pro Minute folgte bis zu der zwanzigsten Minute eine erneute Zunahme auf $50,5 \pm 13,5$ Schläge pro Minute. Dann nahm sie kontinuierlich ab, mit zuletzt gemessenen Werten um $11,7 \pm 8$ Schläge pro Minute nach 45 Minuten (Tab. 17, Abb. 14).

Der Koronardurchfluß zeigte während der gesamten Perfusionsdauer unter Einfluß von Kininen eine kontinuierliche, zum Versuchsschluß signifikante Abnahme des Durchflusses von $5,7 \pm 0,4$ ml/min am Anfang, auf $3,7 \pm 0,3$ ml/min am Ende des Versuches (Tab. 17, Abb. 14).

b) Kohlenhydratstoffwechsel

Der Glukoseverbrauch lag in der ersten Versuchsphase bei $27,8 \pm 3,9$ $\mu\text{mol/g} \times 15$ min. In der zweiten Periode kam es zu einer leichten Erhöhung auf $31,7 \pm 4,7$ $\mu\text{mol/g} \times 15$ min, danach jedoch im letzten Versuchsabschnitt reduzierte sich

der Glukoseabhub signifikant auf $19,2 \pm 2,9 \mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$ (Tab. 17, Abb. 14).

Die Glukoseaufnahme berechnet auf konstanten Durchfluß zeigte ein entsprechendes Verhalten mit einer anfänglichen Erhöhung von $0,38 \pm 0,07$ auf $0,53 \pm 0,08 \mu\text{mol/g} \times \text{ml} \times \text{min}$ und anschließender nicht signifikanter Senkung auf den Ausgangswert (Tab. 17, Abb. 16).

Die Laktatfreisetzung hielt sich während der ersten dreißig Minuten mit $36,3 \pm 5,6$ und $36,7 \pm 6,1 \mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$ konstant. In dem letzten Versuchsteil verringerte sie sich entsprechend der Blutzuckeraufnahme insignifikant auf $27,0 \pm 6,5 \mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$ (Tab. 17, Abb. 14).

Die Milchsäurebildung bezogen auf 1 ml Perfusionsgröße wuchs anfänglich von $0,43 \pm 0,05$ auf $0,65 \pm 0,08 \mu\text{mol/g} \times \text{ml} \times \text{min}$. Danach sank sie bis zum Versuchsende auf $0,55 \pm 0,17 \mu\text{mol/g} \times \text{ml} \times \text{min}$ (Tab. 17, Abb. 16).

Tabelle 17: Herzfrequenz, Koronardurchblutung, Glukoseverbrauch und Laktatproduktion des isoliert perfundierten Rattenherzens (n = 12) unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

	P e r f u s i o n s z e i t (min)									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
Herzfrequenz ^a	101,5±17,4	23,7±12,8	39 ±14,5	36 ± 13,2	50,5±13,5	42,7 ± 13,5	37 ± 12,0	39,4±11,4	16,7±9,2	11,7± 8
Koronardurchblutung ^b	5,7± 0,4	5,6± 0,4	5,6± 0,7	4,8 ± 0,4	4,2± 0,4	4,1 ± 0,4	4,0± 0,4	3,9±0,4	3,9±0,3	3,7±0,3 ⁺
Glukoseverbrauch	c	27,8 ± 3,9				31,7 ± 4,7		19,2 ± 2,9	2,9 ± 2,9	2,9 ± 2,9
	d	0,38 ± 0,07				0,53 ± 0,08		0,38 ± 0,08		
Laktatproduktion	c	36,3 ± 5,6				36,7' ± 6,1		27,0 ± 6,5		
	d	0,43 ± 0,05				0,65 ± 0,08		0,55 ± 0,17		

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in Kontraktionen/min (a), ml / min (b), $\mu\text{mol/g} \cdot 15 \text{ min}$ (c) und $\mu\text{mol/g} \cdot \text{ml} \cdot \text{min}$ (d).

+ : signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-Wert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

* : signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-15 Minuten-Meßwert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

§ : signifikanter Unterschied gegenüber dem 15-30 Minuten-Meßwert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

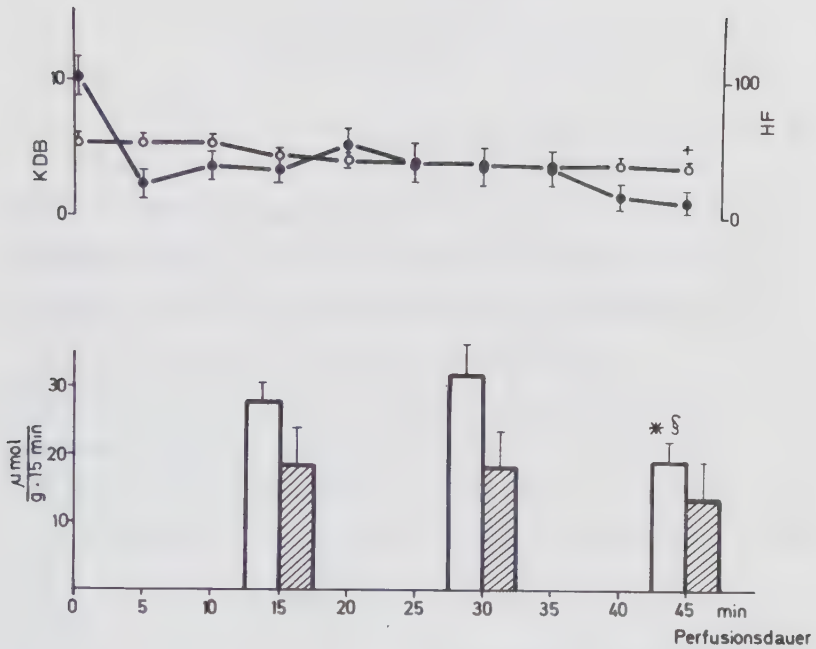


Abb. 14: Herzfrequenz (●), Koronardurchblutung (○), Glukoseverbrauch (□) und Laktatproduktion in Glukoseäquivalenten (▨) des isoliert perfundierten Ratteherzen in Abhängigkeit von der Perfusionsdauer unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

+ : signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-Wert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

∗∗ : signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-15 Minuten-Meßwert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

§ : signifikanter Unterschied gegenüber dem 15-30 Minuten-Meßwert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

6. Ergebnisse unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin, Actovegin^R plus Bradykinin

a) Herzfrequenz, Koronardurchfluß

Unter Stickstoffbegasung und zusätzlicher Infusion von Aprotinin, Actovegin^R und Bradykinin war keine Kontraktionsaktivität des isoliert perfundierten Rattenherzens im geschlossenen Perfusionssystem zu registrieren (Tab. 18, Abb. 15).

Während der 45minütigen Perfusion fand sich eine gleichmäßige Verringerung des Koronardurchflusses mit einem Ausgangswert von $4,9 \pm 0,4$ ml/min und einem signifikant verringerten Endwert von $2,8 \pm 0,2$ ml/min (Tab. 18, Abb. 15).

b) Kohlenhydratstoffwechsel

Die Glukoseabhubrate stieg nach 15 Minuten Versuchszeit von $30,1 \pm 6,5$ auf $40,6 \pm 7,4$ $\mu\text{mol/g} \times \text{min}$, verringerte sich jedoch signifikant in der letzten Periode um 60 %, nämlich auf $16,8 \pm 3,8$ $\mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$ (Tab. 18, Abb. 16). Dementsprechend zeigte sich auch der Kurvenverlauf der Glukoseaufnahme bezogen auf konstanten Durchfluß mit zuerst zunehmenden Werten: von $0,52 \pm 0,13$ auf $0,89 \pm 0,22$ $\mu\text{mol/g} \times \text{ml} \times \text{min}$, danach mit abfallenden: $0,38 \pm 0,06$ $\mu\text{mol/g} \times \text{ml} \times \text{min}$ (Tab. 18, Abb. 16).

Im Gegensatz zum Blutzuckerverlauf erhielt man bei der Messung der Laktatfreisetzung durchschnittlich eine nicht signifikante Erniedrigung der Werte: von $35,7 \pm 9,5$ in der ersten Versuchsphase, auf $21,0 \pm 5,6 \mu\text{mol/g} \times 15 \text{ min}$ in der letzten Phase (Tab. 18, Abb. 15). Die Milchsäurebildung berechnet auf 1 ml Koronardurchfluß stieg in dem zweiten Versuchsabschnitt nicht signifikant von $0,57 \pm 0,16$ auf $0,61 \pm 0,11$ und fiel letztlich im dritten Teil auf $0,48 \pm 0,12 \mu\text{mol/g} \times \text{ml} \times \text{min}$ (Tab. 18, Abb. 16).

Tabelle 18: Herzfrequenz, Koronardurchblutung, Glukoseverbrauch und Laktatproduktion des isoliert perfundierten Rattenherzens (n = 9) unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin, Actovegin^R plus Bradykinin

	P e r f u s i o n s z e i t (min)										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
Herzfrequenz ^a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Koronardurchblutung ^b	4,9 ± 0,4	4,6 ± 0,3	4,6 ± 0,5	4,1 ± 1	3,5 ± 1	3,4 ± 0,3	3,3 ± 0,3	3,1 ± 0,3	3 ± 0,3	2,8 ± 0,2 ⁺	
Glukoseverbrauch	c	30,1 ± 6,5				40,6 ± 7,4		16,8 ± 3,8 [§]			
	d	0,52 ± 0,13				0,89 ± 0,22		0,38 ± 0,06 [§]			
Laktatproduktion	c	35,7 ± 9,5				31,1 ± 6,7		21,0 ± 5,6			
	d	0,57 ± 0,16				0,61 ± 0,11		0,48 ± 0,12			

Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± SEM in Kontraktionen/min (a), ml/min (b), $\mu\text{mol/g} \cdot 15 \text{ min}$ (c) und $\mu\text{mol/g} \cdot \text{ml} \cdot \text{min}$ (d).

+ : signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-Wert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

§ : signifikanter Unterschied gegenüber dem 15-30 Minuten-Meßwert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

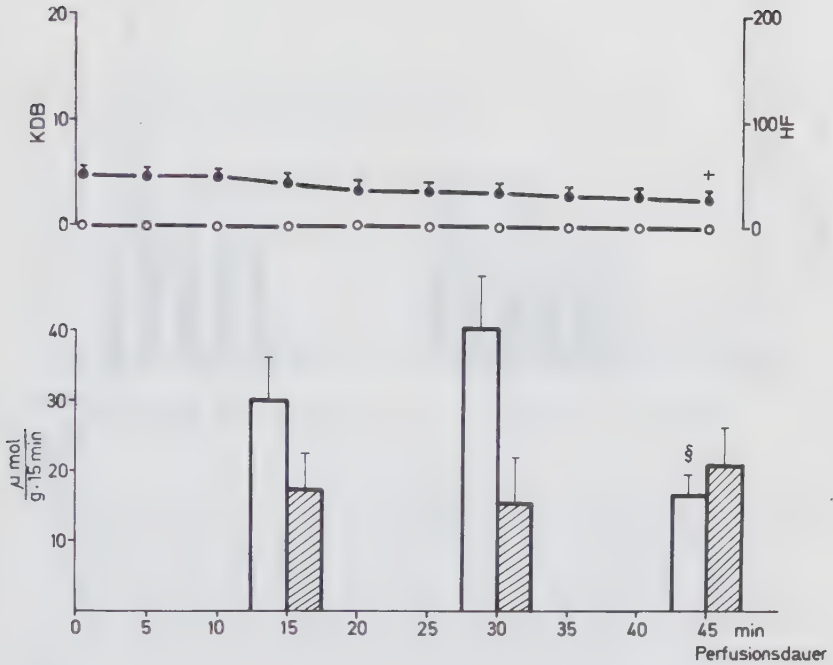


Abb. 15: Herzfrequenz (o), Koronardurchblutung (●), Glukoseverbrauch (□) und Laktatproduktion in Glukoseäquivalenten (▨) des isoliert perfundierten Rattenherzens in Abhängigkeit von der Perfusionsdauer unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin, Actovegin^R plus Bradykinin

+: signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-Wert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

§: signifikanter Unterschied gegenüber dem 15-30 Minuten-Meßwert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

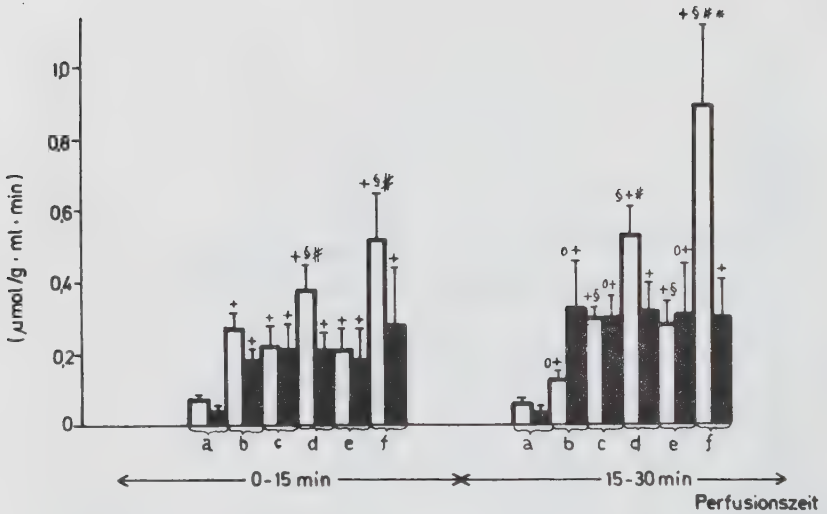


Abb. 16: Glukoseverbrauch (□) und Laktatbildung in Glukoseäquivalenten (■) des isoliert perfundierten Rattenherzens bei konstanter Durchblutung unter Sauerstoffbegasung (a); Stickstoffbegasung (b); Stickstoffbegasung plus Aprotinin (c); Stickstoffbegasung plus Aprotinin und Bradykinin (d); Stickstoffbegasung plus Aprotinin und Actovegin^R (e); und Stickstoffbegasung plus Aprotinin, Actovegin^R und Bradykinin (f)

+: signifikanter Unterschied gegenüber der Versuchsgruppe unter Sauerstoffbegasung

§: signifikanter Unterschied gegenüber der Versuchsgruppe unter Stickstoffbegasung

#: signifikanter Unterschied gegenüber der Versuchsgruppe unter Stickstoffbegasung plus Aprotinin

*: signifikanter Unterschied gegenüber der Versuchsgruppe unter Stickstoffbegasung plus Aprotinin und Bradykinin

Alle genannte Signifikanzen im unverbundenen t-Test ($p < 0,05$)

o: signifikanter Unterschied gegenüber dem 0-15 Minuten-Wert im verbundenen t-Test ($p < 0,05$)

IV. DISKUSSION =====

1. Untersuchungen am Menschen

Ziel der Experimente am Unterarm des Menschen war zu prüfen, ob die bekannte reaktive Hyperämie und die reaktiven Stoffwechseleränderungen während der 1. Minute der posthypoxischen Phase weiterhin zu beobachten sind, wenn während der Ischämie Proteasen mit Hilfe eines Inhibitors, z.B. Trasylol^R, blockiert werden.

Wird das normale Substratangebot nach einem Durchblutungsstillstand von 3 Minuten durch Öffnen der Occlusion wieder hergestellt, so wird das entstandene Leck an energiereichen Substraten und Sauerstoff innerhalb der ersten Minuten nach der Ischämie schon wieder aufgefüllt. Das geschieht einmal durch eine vermehrte Extraktion der fehlenden Stoffe, aber vor allem durch einen Durchblutungsanstieg (13). Neben der gesteigerten Sauerstoffaufnahme wird dabei auch eine beschleunigte Glukoseaufnahme beobachtet. Sie kommt, wie unter Insulin, durch einen gesteigerten Transport der Glukose über die Plasmamembran und gesteigerte Aktivität der Phosphofruktokinase zustande (4, 30, 46, 47, 75). Die 6-fache Steigerung der Azetazetataufnahme nach der Ischämie ist auch im Sinne des entstandenen Substratmangels zu sehen (Abb. 8).

Die reaktive Hyperämie, wie die gesteigerte Glukoseaufnah-

me, sind früher auf einen Faktor zurückgeführt worden, der während Ischämie als Stoffwechselintermediat entsteht (4). Bisher ist nur wenig Sicheres über diesen Faktor bekannt geworden. Für die reaktive Hyperämie werden viele Stoffe diskutiert (4), für die gesteigerte Glukoseaufnahme ein sog. "Muscle Activity Factor" (37). Von den Substanzen, die die reaktive Hyperämie hervorrufen sollen, blieben u.a. auch die Kinine, Bradykinin und Kallidin in der Diskussion. Es sind Nona- bzw. Decapeptide mit einem Molekulargewicht von ca. 1100, die im Blut und im Gewebe aus einem Präkursorprotein entstehen, das Kininogen genannt wird, und zwar durch die proteinspaltende Aktivität der Kininogenase Kallikrein. Goldstein versuchte den "Muscle Activity Factor" zu isolieren und kam zu einem ungefähren Molekulargewicht von ca. 1000-1500.

Es ist nun von besonderem Interesse, daß sowohl die reaktive Hyperämie als auch die reaktive Mehraufnahme an Substraten durch Hemmung proteolytischer Aktivität mit Aprotinin signifikant reduziert werden konnten. Daß dadurch der Muskel in einen Substratmangel geriet, dafür spricht die signifikant reduzierte Sauerstoffaufnahme bei gleicher Hypoxie, die ja nur gesteigert sein kann, wenn genügend Substrat für die Oxydation zur Verfügung steht.

Mit anderen Worten: Es schien sehr wahrscheinlich, daß proteolytische Enzyme sowohl an der Durchblutungssteigerung als auch der vermehrten Glukoseaufnahme beteiligt waren. Daß die fehlende Bildung von Kininen Ursache für die redu-

zierte Adaptation von Durchblutung und Stoffwechsel sein könnte, wurde durch die Tatsache unterstrichen, daß geringe Dosen Kinine, die einen Spiegel von ca. 10^{-10} Mol/l ergaben, Durchblutung und Stoffwechsel wieder normalisieren konnten. Dafür spricht auch weiter, daß die Kininkonzentration im tiefvenösen Blut während reaktiver Hyperämie erhöht gemessen wurde (2, 11). Das wird auch weiterhin durch Daten unterstützt, die schon sehr viel früher erhoben wurden. So fand Frey schon 1932 beim pankreatektomierten Hund sowie beim Altersdiabetiker einen blutzuckersenkenden Effekt von Kallikrein (34). Eine ähnliche Verbesserung konnte bei Alloxan-diabetischen Ratten mit Trypsin hervorgerufen werden (35, 104), einer anderen Protease, die ebenfalls Kinine freizusetzen vermag. Von Trypsin konnte man auch am isolierten Diaphragma eine Steigerung der Glukoseverwertung aufzeigen (83). Auch neuere Arbeiten zeigen, daß Kinine in sehr niedrigen Konzentrationen Effekte auf die Durchblutung und den Glukose- und Aminosäurestoffwechsel haben (18, 19, 20, 23, 88).

Auch Befunde, die auf einer mehr molekularen Ebene erhoben wurden, sprachen für eine physiologische Bedeutung der Kinine (88). So konnte Frey zeigen (32, 33), daß bei einem pH-Abfall, wie er bei Hypoxie und Muskelarbeit im Muskelgewebe auftritt, Kallikrein aktiviert wird, und Scharnagel (86) und Edery und Lewis (25), daß die kininabbauenden Enzyme gleichzeitig gehemmt werden. Auf diese Weise konnte man

sich die Akkumulation der Kinine vorstellen.

Es dürfte heute als gesichert gelten, daß die Wirkung der Kinine auf die Durchblutung durch Prostaglandine übertragen wird (54, 92). Dabei sollen die Kinine Acylhydrolasen aktivieren, die Arachidonsäure aus Membranlipiden für die Prostaglandinsynthetase, einem Multienzymkomplex freisetzen (17, 98). Daß Prostaglandine als Mediatoren in Frage kommen, wird auch dadurch unterstrichen, daß nach Hemmung der Prostaglandinsynthetase mit Hilfe von Indomethacin die reaktive Hyperämie ebenfalls signifikant gemindert werden kann (45).

Dafür, daß Prostaglandine auch den Stoffwechseleffekt übertragen, sprechen weitere Untersuchungen, die zeigen, daß die gesteigerte Glukoseaufnahme auch nach Indomethacingabe reduziert werden kann (22).

Bei den Stoffwechseleffekten scheint es sich um einen die Insulinwirkung modulierenden Mechanismus zu handeln, da Insulin für den Effekt absolut notwendig ist (4, 9, 10, 17, 100). Für den Durchblutungseffekt ist Insulin nicht unbedingt notwendig. Im Insulinmangel kann allerdings eine geringere reaktive Hyperämie nachgewiesen werden (1). Das mag auch damit zusammenhängen, daß Insulin nach neueren Arbeiten (71) Kallikrein aktivieren und kininabbauende Enzyme hemmen kann.

2. Experimente am isolierten Organ

Die Untersuchungen wurden durchgeführt, um zu prüfen, ob die Steigerung der Durchblutung für den Stoffwechseleffekt von Bedeutung ist. Dabei ließen sich die während der Sauerstoff-perfusion erhobene Werte gut mit jenen der Literatur vergleichen (28, 29, 41, 42, 57, 61, 77, 79, 90, 91, 108). So liegt die Herzfrequenz im Mittel bei 228 Schlägen pro Minute und sinkt im Laufe des Versuches leicht, aber nicht signifikant ab. Die Koronardurchblutung ist mit 14 ml/min während des gesamten Versuchs höher als jene von Morgan (57, 58) und als jene von Bleehen und Fisher (8). Dies könnte, zumindest teilweise, auf die größeren Herzen unserer Tiere zurückzuführen sein. Die von uns gewählte Sauerstoffbegasung ergab ein genügendes Sauerstoffangebot sowie mit der Literatur vergleichbare Aufnahmeraten (22). Setzt man voraus, daß 1 ml O_2 für die Oxidation von 6,8 μmol Glukose verbraucht wird, dann läßt sich kalkulieren, daß die von uns gemessene Sauerstoffaufnahme gerade für die Oxidation der aufgenommenen Glukosemenge ausreicht. Auch diese Werte stimmen gut mit denen aus der Literatur überein (12, 59, 61). Dies gilt auch für die Glukoseaufnahmerate (60, 69). Die simultan gemessene Laktatabgabe des Systems liegt im Bereich jener Autoren, die eine höhere Rate beschrieben haben (12, 70, 90, 91). Dies dürfte auf die schon nach 5 Minuten meßbar beschleunigte Glykogenolyse zurückzuführen sein (28, 62, 63, 87). Be-

reits nach 15 Minuten Perfusion scheint sich ein konstantes Verhältnis zwischen Glykogenolyse und Glykogensynthese einzustellen. Ab dieser Zeit jedenfalls wies unser Modell eine konstante Glukoseaufnahme bei nicht signifikant sinkender Laktatproduktion auf, so daß wir ein "steady state" annehmen dürfen. Die vermehrte Laktatabgaberate könnte auch damit zusammenhängen, daß unsere Tiere im gefütterten Zustand untersucht wurden und damit sicherlich einen erhöhten Glykogengehalt besaßen.

Unter Stickstoffbegasung befindet sich das Herz in einem hypoxischen Stoffwechselzustand, was sich sowohl auf Herzfrequenz, Koronardurchblutung als auch auf die Stoffwechselparameter auswirkt. Die Herzfrequenz zeigt von Anfang an einen signifikanten Abfall bis zu der 30. Minute. Danach waren keine Kontraktionen mehr zu verzeichnen. Morgan et al. (57) beobachteten an dem gleichen Modell einen Kontraktionsstopp schon nach 2-3 Minuten. Da damit die Determinanten des Energieumsatzes in beiden Modellen verschieden sind, dürften die Stoffwechselparameter nicht mehr miteinander vergleichbar sein. Errechnet man den Substratumsatz pro Kontraktion des Herzens, dann sieht man deutlich, daß die Glukoseaufnahme und die Laktatabgabe um ein Vielfaches zunimmt. Die Koronardurchblutung, die ebenfalls vom Energieumsatz abhängig ist, der sich in diesem Modell im wesentlichen nach der Herzfrequenz richtet, lagen die Werte etwas niedriger, verglichen mit dem oxygenierten Herzen. Morgan

und Mitarbeiter (58) beschrieben einen Abfall um 50 %, während wir in den ersten 20 Minuten einen Abfall im Mittel um 40 % haben. Dies dürfte durch unsere höher liegende Herzfrequenz erklärt werden können (28). Morgan, Randle und Opie (59, 70, 74, 81) stellten bereits nach den ersten 15 Minuten unter hypoxischen Bedingungen eine signifikant erhöhte Glukoseaufnahme fest. Diese war auf einen erhöhten Glukosetransport in das Zellinnere zurückzuführen, der wohl auf eine gesteigerte anaerobe Glykolyse zurückging (12, 30, 36, 57, 76).

Bei der von uns verabreichten Dosis des Proteaseninhibitors kann man eine Hemmung der proteolytischen Enzyme (19, 20) wie der Kininogenasen, z.B. Kallikrein und damit der Freisetzung von Kininen annehmen, die in die Regulation der Koronardurchblutung sowie des Substratstoffwechsels des Herzens involviert zu sein scheinen (21). Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß die in Hypoxie gesteigerte Glukoseaufnahme in das Myokard gleich in den ersten 15 Minuten unter Aprotinin signifikant vermindert wird. Das Gleiche gilt auch für die Reduktion der Koronardurchblutung. Dabei ist interessant, daß die Glukoseaufnahme im Verlauf des Versuches zunimmt und die Laktatabgabe stöchiometrisch der Glukoseaufnahme folgt. Auch wenn man die Glukoseaufnahme pro ml Koronardurchblutung kalkuliert, kann man in der 2. Hälfte des Versuches eine Steigerung statt einer Abnahme der Glukoseaufnahme registrieren. Wie dies unter der Blockade

der Aktivität der Proteasen im System zustandekommt, ist mit den heutigen Kenntnissen nicht zu erklären. Allerdings weiß man, daß bei länger wählender Hypoxie die gefäßerweiternden und glukosestoffwechselfördernden Prostaglandine und Prostacycline von den antagonistisch wirksamen Thromboxanen verdrängt werden können (24, 105). Eine Hemmung der Freisetzung von Thromboxanen durch eine Hemmung des Systems auf der Höhe der Kininogenasen könnte dann zu einer Verbesserung der Stoffwechselsituation führen.

Wird unter Stickstoffbegasung zum Proteaseninhibitor zusätzlich Actovegin^R verabreicht, kommt es zu einer signifikanten Steigerung der Koronardurchblutung in der ersten Versuchsphase. Diese Zunahme erfolgt ohne Änderung der Hämodynamik, d.h., bei beiden Versuchsgruppen finden zum gleichen Zeitpunkt keine Herzkontraktionen mehr statt. Diese durchblutungsfördernde Wirkung des deproteinisierten Hämoderivats aus Kälberblut mit niedermolekularen Peptiden und Nukleinsäurederivaten ist wohl auf die veränderten Fließeigenschaften des Mediums zurückzuführen. Darüber hinaus zeigt Actovegin^R eine Tendenz für eine Steigerung der Glukoseaufnahme und eine signifikante Zunahme der Laktatbildung gegenüber dem Aprotininversuch. Allerdings ist dabei die Laktatabgabe stöchiometrisch zur Zunahme der Glukoseextraktion gesteigert, so daß die aufgenommene Glukose unter den anaeroben Verhältnissen Mol pro Mol als Laktat wieder aus dem Muskel abgegeben werden.

Wird unter dem Einfluß des Proteaseninhibitors Bradykinin in einer Konzentration von 10^{-9} Mol/l dem hypoxischen Herzen zugefügt, dann treten folgende Änderungen auf: Es kommt zu einer signifikanten Frequenzsteigerung während des gesamten Versuchszeitraumes bei gleichbleibender Koronardurchblutung. Diese kontraktionsfördernde Wirkung des Bradykinins ist mit den heutigen Kenntnissen nicht zu erklären. Allerdings könnten die registrierten Stoffwechselfparameter Aufschluß geben. So findet man während der ersten 2/3 der Testzeit eine signifikante Steigerung der Glukoseaufnahme, wobei ca. die Hälfte als Laktat vom Muskel abgegeben wird. Das bedeutet, daß unter dem Einfluß des Peptids mehr Glukose in der Zelle verbleibt als im Kontrollversuch mit Aprotinin. Dies gilt auch in der letzten Phase, obwohl hier der Glukoseverbrauch signifikant abgefallen ist. Berechnet man die Substratumsätze pro ml Koronardurchblutung, so ergibt sich das gleiche Bild. Man kann also sagen, daß trotz vergleichbar niedriger Koronardurchblutung eine Steigerung der Glukoseaufnahme zustandekommt, wobei die aufgenommene Glukose bei der signifikant verminderten Laktatabgabe zum Großteil in der Zelle verbleibt. Ob diese verminderte Laktatabgabe die Folge einer reduzierten Glykogenolyserate oder einer vermehrten Pyruvatoxidationsrate ist, läßt sich mit dem vorliegenden Modell nicht differenzieren. Die letztere Möglichkeit scheint jedoch bei dem bestehenden Sauerstoffmangel höchst unwahrscheinlich.

Werden dem perfundierten Rattenherzen unter dem Einfluß des Proteaseinhibitors das Peptidgemisch und auch das synthetische Bradykinin verabreicht, so wird der Einfluß des Kälberblutextraktes durch das beigefügte Bradykinin überkommen, wobei statt der Einschleusung der vermehrt aufgenommenen Glukose in das Laktat die Glukose vermehrt in der Zelle verbleibt. Andererseits wird die kontraktionsverbessernde Wirkung von Bradykinin durch das Actovegin^R überkommen, so daß während des gesamten Versuchszeitraums keine Kontraktionen zu beobachten sind. Auch der durchblutungssteigernde Effekt vom Actovegin^R ist nicht mehr nachweisbar, wonach die registrierte Steigerung der Glukoseaufnahme nicht durchblutungsbedingt sein kann. Kalkuliert man die aufgenommene Glukose pro ml Koronardurchblutung, dann sieht man, daß sich die Effekte beider Substanzen in den ersten zwei Dritteln des Versuchsablaufs addieren. Warum dieser Effekt während der letzten Periode unter dem Einfluß von Bradykinin und auch unter dem Einfluß beider Substanzen zurückgeht, ist nicht erklärbar.

V. ZUSAMMENFASSUNG

=====

1. Untersuchungen am Menschen

Ziel der Experimente war zu prüfen, ob die nach kurzer Ischämie auftretende Durchblutungszunahme und die Steigerung der Glukoseaufnahme durch Infusion eines Proteaseninhibitors wie Aprotinin sowie durch synthetisches Bradykinin beeinflusst werden kann.

Hierzu wurden die arteriellen sowie die tief-venösen Konzentrationen der Substrate Glukose, Laktat und Azetazetat in 5minütigen Abständen, während einer Basalperiode von 20 Minuten und nach einer 3minütigen Okklusion des Blutstroms mit Hilfe einer Blutdruckmanschette in Abständen von 30 Sekunden an 12 gesunden Probanden gemessen. Die reaktive Durchblutung wurde mittels der $^{133}\text{Xenon}$ -Injektionstechnik bestimmt.

Dabei zeigte sich, daß die auf $19,7 \pm 3 \text{ ml/100 g x min}$ signifikant gesteigerte Durchblutung in der ersten Minute nach Aufhebung der Ischämie, unter Beeinflussung des Proteaseninhibitors auf $15,1 \pm 1,5 \text{ ml/100 g x min}$ reduziert wurde (Abb. 4). Da sich die Sauerstoffextraktion und die Durchblutung verminderte, ergab sich ein signifikanter Abfall der muskulären Sauerstoffaufnahme (Abb. 5). Die auf $15,3 \pm 2 \mu\text{mol/100 g x min}$ erhöhte Aufnahme der Glukose in die Muskulatur wurde unter dem Inhibitor auf $7,6 \pm 0,6 \mu\text{mol/100 g x}$

min vermindert (Abb. 6). Die Laktatabgabe stieg im Nullversuch auf $6,3 \pm 3,4 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ an und betrug unter Aprotinin nur noch $2,2 \pm 0,3 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ (Abb. 7). Interessanterweise kletterte auch der Azetazetat-Verbrauch mit der starken Durchblutungssteigerung in der postischämischen Phase von $0,07 \pm 0,01$ auf $0,4 \pm 0,07 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ und war unter der Einwirkung des Proteaseninhibitors signifikant weiter auf $0,7 \pm 0,05 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ gestiegen (Abb. 8).

Verabreichte man während der Aprotinin-Infusion gleichzeitig Bradykinin in die Brachialarterie vor die Muskulatur, so normalisierten sich alle Parameter. Die Durchblutung erhöhte sich auf $24,3 \pm 0,8 \text{ ml}/100 \text{ g} \times \text{min}$, dementsprechend auch der Sauerstoffverbrauch $0,6 \pm 0,04 \text{ ml}/100 \text{ g} \times \text{min}$. Die Glukoseaufnahme stieg auf $15,2 \pm 0,08 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$ und die Laktatabgabe um das 14fache der Basalperiode. Die Azetazetataufnahme kletterte ebenfalls auf $0,6 \mu\text{mol}/100 \text{ g} \times \text{min}$, blieb jedoch niedriger als unter der Wirkung des Inhibitors (Abb. 4-8).

Damit sprachen die Ergebnisse dieses Versuchs dafür, daß eine Protease an der Adaptation von Durchblutung und Stoffwechsel nach Ischämie beteiligt ist. Da synthetisches Bradykinin die Adaptationsreaktionen wieder normalisieren konnte, schien es sehr wahrscheinlich, daß es sich bei der Protease um eine Kininogenase handelte. Dafür spricht auch weiter, daß die Kininkonzentrationen im tiefvenösen Blut während

der reaktiven Hyperämie erhöht gemessen wurden. Das wird auch durch Daten unterstützt, die man schon sehr früh beobachtete: So fand Frey schon 1932 beim pankreatektomierten Hund sowie beim Altersdiabetiker einen blutzuckersenkenden Effekt von Kallikrein. Eine ähnliche Verbesserung konnte bei Alloxan-diabetischen Ratten mit Trypsin hervorgerufen werden, einer anderen Protease, die ebenfalls Kinine freisetzen vermag. Neuere Arbeiten zeigen, daß Kinine in sehr niedrigen Konzentrationen Effekte auf die Durchblutung und den Glukose- und Aminosäurenstoffwechsel haben. Auch Befunde, die auf einer mehr molekularen Ebene erhoben wurden, sprachen für eine physiologische Bedeutung der Kinine: Zusammen mit den hier geschilderten Ergebnissen scheint damit das Kallikrein-Kinin-System an der Adaptation des Stoffwechsels und der Durchblutung nach Ischämie beteiligt zu sein. Da die Wirkung der Kinine auf die Durchblutung durch Prostaglandine übertragen wird, ist es sehr wahrscheinlich, daß die genannten Effekte auf die gleiche Weise zustandekommen. Diese Auffassung wird auch dadurch unterstrichen, daß nach Hemmung der Prostaglandinsynthese mit Hilfe von Indomethacin die reaktive Hyperämie signifikant gemindert werden kann. Dabei war eine signifikante Reduktion der gesteigerten Abgabe von Prostaglandinen aus dem Muskel zu registrieren (45). Dafür, daß Prostaglandine auch den Stoffwechseleffekt übertragen, sprechen weitere Untersuchungen, die zeigen, daß die gesteigerte Glukoseaufnahme nach Indomethacingabe ebenfalls reduziert werden kann (20).

2. Experimente am isolierten Organ

Ziel dieser Untersuchungen war zu zeigen, daß der Proteasen-inhibitor Aprotinin auch im isolierten System die nach einer Ischämie auftretende reaktive Hyperämie sowie die Steigerung der Glukoseaufnahme, wie in der in vivo-Situation am Unterarm des Menschen, zu verhindern vermag. Ferner sollte wie in der in vivo-Situation auch in vitro eine Steigerung der Glukoseaufnahme unter dem Einfluß von synthetischem Bradykinin möglichst unabhängig vom Durchblutungseffekt gezeigt werden können. Um diesen Fragen nachzugehen, wurden an insgesamt 56 Rattenherzen, die nach der Methode von Langendorf in der Modifikation nach Morgan präpariert und perfundiert wurden, der Sauerstoffverbrauch, der Glukoseabhub sowie die Laktatabgabe in das Perfusionsmedium und die Koronardurchblutung mit einem "Bubble Flowmeter" nach 15, 30 und 60 bei Sauerstoff- (n = 10) und Stickstoffbegasung (n = 46), unter dem Einfluß von Aprotinin (n = 9), vom Peptidgemisch (Actovegin^R) (n = 8), von synthetischem Bradykinin (n = 12) und unter dem Einfluß eines Gemisches der beiden letzteren (n = 9) gemessen.

Zuerst wurde gezeigt, daß die in dem vorliegenden Modell unter Sauerstoffbegasung erhobenen Raten für die Koronardurchblutung die Sauerstoff- und Glukoseaufnahme gut mit den Ergebnissen anderer übereinstimmen, die das gleiche

oder ein ähnliches Modell schon früher benutzten. Wie bei anderen führte die Stickstoffbegasung zu einer Steigerung der Glukoseaufnahme (von $18,2 \pm 3,1$ auf $35,1 \pm 1,5$ $\mu\text{mol/g} \cdot 15 \text{ min}$) und zu einer Zunahme der Laktatproduktion (von $16,3 \pm 3,2$ auf $51,0 \pm 5,5$ $\mu\text{mol/g} \cdot 15 \text{ min}$). Da mehr Laktat abgegeben als stöchiometrisch an Glukose aufgenommen wurde, lag wie üblich eine gegenüber der Sauerstoffbegasung stark gesteigerte Glykogenolyserate vor. Im Gegensatz zu den Voruntersuchungen blieb das Stickstoff-perfundierte Herz in unserem Modell nicht sofort stehen. Seine Aktion war signifikant innerhalb von 5 Minuten auf über die Hälfte zurückgegangen und nahm bis zur 30. Minute Perfusion auf 40 Schläge/min ab, um dann erst stillzustehen. Die Koronardurchblutung wurde dabei auf im Mittel $8,0 \pm 1,1$ ml/min reduziert. Unter dem Einfluß des Proteaseninhibitors Aprotinin waren innerhalb von 5 Minuten keine Aktionen des Rattenherzens mehr nachweisbar. Dabei wurde die Glukoseaufnahme auf $17,1 \pm 6,0$ $\mu\text{mol/g} \cdot 15 \text{ min}$ reduziert, ebenso die Laktatabgabe, so daß stöchiometrisch genau das an Glukose aufgenommen wurde, was auch als Laktat unter den hypoxischen Bedingungen abgegeben wurde (Abb. 12). Damit schien jedenfalls unter dem Proteaseninhibitor entweder die Glykogenolyserate oder die Glykolyserate reduziert worden zu sein. Dies entspricht den Befunden aus dem in vivo-Experiment, wo unter Aprotinin mit der Reduktion der Glukoseaufnahme ebenfalls eine verminderte Laktatbildung festzustellen war (s. oben).

Wird dem Proteaseninhibitor synthetisches Bradykinin in einer im physiologischen Bereich liegenden Konzentration zugefügt, so kommt es bei gleichbleibender Koronardurchblutung zu einem Wiederauftreten von Herzaktionen während des gesamten Versuchszeitraums. Die Glukoseaufnahme steigt wieder auf $27,8 \pm 3,9$ und $31,7 \pm 4,7 \mu\text{mol/g} \cdot 15 \text{ min}$ an, wobei die Reduktion der Laktatabgabe, die unter dem Proteaseninhibitor aufgetreten war, bestehen bleibt (Abb. 14). Damit wird unter Bradykinin wieder mehr an Glukose aufgenommen, wovon aber nur im Mittel $2/3$ als Laktat wieder abgegeben werden. Dies stimmt wieder mit den in vivo-Befunden am menschlichen Unterarm überein (s.oben).

Verabreicht man zur Kontrolle während der Proteasenblockade ein Peptidgemisch (Actovegin^R), so ist wie unter Aprotinin innerhalb von 5 Minuten während der Stickstoffperfusion keine Herzaktion mehr nachweisbar. Dabei ist im Gegensatz zu Aprotinin und Aprotinin plus Bradykinin die Durchblutung signifikant um fast das Doppelte gesteigert (Abb. 13). Darauf dürfte auch die Zunahme der Glukoseaufnahmesteigerung zurückzuführen sein, die kalkuliert nach den mitansteigenden Laktatabgaberaten wiederum in stöchiometrischen Mengen das Herz als Laktat verläßt. Im Gegensatz zu den Verhältnissen unter Bradykinineinfluß wird die vermehrt aufgenommene Glukose sofort als Substrat einer stark gesteigerten Glykolyse bis zum Laktat abgebaut.

Wird Bradykinin zusammen mit dem Peptidgemisch verabreicht,

dann kommt es bei einer Koronardurchblutung von nur $3,0 \pm 0,3$ ml/min und von Anbeginn fehlenden Herzaktionen wieder zu einer starken Steigerung der Glukoseaufnahme, die nach den vorliegenden Laktatabgaberaten nicht vollständig als Laktat abgegeben wird (Abb. 15). Vergleicht man die Raten für die Glukoseaufnahme und die Laktatabgabe der einzelnen Gruppen, bezogen auf 1 ml Koronardurchblutung (Abb. 16), so wird deutlich, daß das Peptidgemisch zusammen mit dem Bradykinin additiv auf die Steigerung der Glukoseaufnahme wirkt. Zusammenfassend unterstützen damit die vorliegenden in vitro-Experimente zumindest teilweise die aus den in vivo-Experimenten stammenden Daten, wobei der Effekt des synthetischen Bradykinins deutlicher zutage tritt als der des Proteaseninhibitors, Aprotinin. Dabei ist besonders erwähnenswert, daß die vermehrte Glukoseaufnahme unter dem Einfluß des Bradykinins ohne gleichzeitige Steigerung der Koronardurchblutung zustandekommt.

VI. PHYSIOLOGISCHE UND KLINISCHE ASPEKTE
=====

Zusätzlich zur Regulation des Substratstoffwechsels der Gewebe durch zirkulierende Hormone muß ein feineres Kontrollsystem in den Zielorganen der Hormone existieren, das bei Leistungszuwachs wie bei Muskelarbeit oder nach Energieverbrauch wie in Hypoxie eine schnelle und selektive Versorgung mit Substraten sichert. So wird z.B. im Skelettmuskel durch Kontraktionen der Energieverbrauch gesteigert, so daß die in der Zelle gestapelten Substrate nicht ausreichen, um ihn voll zu decken. Aus diesem Grunde müssen lokale Adaptationen des Substratstoffwechsels möglich sein, um die Versorgung der Zelle mit Sauerstoff und Glukose zu gewährleisten, selbst wenn Herzminutenvolumen, Glukose und Insulinkonzentrationen den lokalen Forderungen nicht angepaßt sind. Bei einer solchen Gewebsregulation wird den Kininen eine zentrale Rolle zugeschrieben (23). Sie werden aus Kininogen durch Gewebskininogenasen gebildet und sehr schnell durch Kininasen wieder abgebaut. Ihre Freisetzung dürfte induziert werden, wenn Abbauprodukte von ATP, Adenosin oder andere Faktoren wie z.B. der Gewebs-pH, die Osmolalität etc. das Signal aus dem Zellstoffwechsel zur Aktivierung einer Prokininogenase an die Plasmamembran bringen (6, 31, 56). Die entstehenden Kinine vermögen eine Phospholipase an der Plasmamembran der Skelettmuskulatur und zusätzlich in der entfernt gelegenen glatten Gefäßmuskulatur zu aktivieren, so

das Arachidonsäure aus Membranlipiden freigesetzt wird (49, 99). Auf diese Weise wird die Synthese von Prostacyclin PGE 1,2 und Prostaglandin $F_{2\alpha}$ stimuliert (97). Die folgende Erweiterung des kapillaren Gefäßnetzes im arteriellen System und die Verengung im venösen System sowie die Steigerung der Gefäßpermeabilität führen zu einer Blutansammlung in dem Gewebe und stellen so Glukose, Aminosäuren, Insulin und Sauerstoff für die zelluläre Verwertung zur Verfügung.

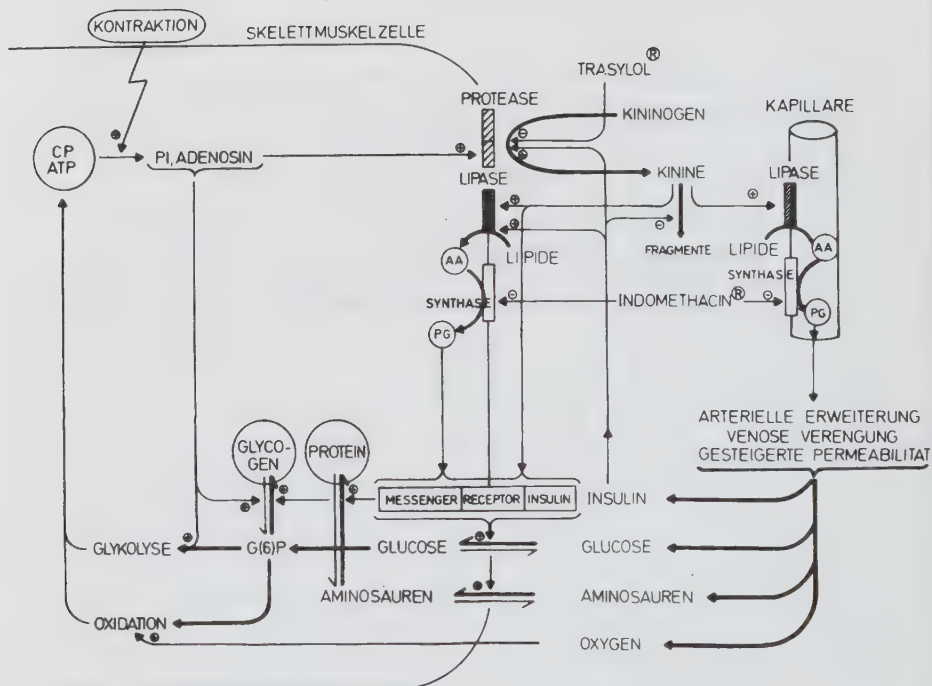


Abb. 17: Arbeitshypothese über die Rolle des Kallikrein-Kinin-Prostaglandin-Systems bei der Adaption des Energiestoffwechsels und bei der Modulation der Insulinwirkung im Skelettmuskelgewebe (nach Dietze et al.).

Abkürzungen: CP = Creatinphosphat, ATP = Adenosin-triphosphat, PI- Anorganisches Phosphat, AA = Arachidonsäure, PG = Prostaglandin, G-(6)-P = Glukose-6-Phosphat, Lipide = Phospholipide, + Aktivierung, - Hemmung

Die adäquate Erweiterung des kapillaren Gefäßnetzes ist für ein Organ wie das Herz auch bei akuter Überbelastung wichtig, z.B., wenn sich der Widerstand des Herzens wegen eines plötzlichen Blutdruckanstiegs vervielfacht. Wenn sich in dieser Situation das Koronargefäßsystem nur ungenügend erweitern kann, weil Kininogen z.B. im Streß verbraucht worden ist, könnte eine ischämische Zellschädigung auftreten, selbst wenn keine obstruktive Atherosklerose der Koronargefäße vorliegt (93).

Auch bei Verletzungen wie Knochenbrüchen dürfte die Adaptation der nutritiven Durchblutung und der anabolen Stoffwechselaktivität im Gewebe von einer adäquaten Bereitstellung von lokalen Adaptatoren, z.B. Kininen und Prostaglandinen, abhängig sein. Man weiß heute, daß Kinine und Prostaglandine überschießend im traumatischen Gewebe gebildet werden (26, 45, 52) und daß die Heilung korrespondierend zu der Kininbildung vor sich geht (32, 78). Werden die Kininfreisetzung oder die Prostaglandinbiosynthese unterbunden, kann man eine verzögerte Wundheilung beobachten (78, 95). Andererseits ist bekannt, daß die intravenöse Gabe von Kallikrein die Heilung der Knochenbrüche verbessert (32) und die intraarterielle Verabreichung von Kininen und Prostaglandin E_1 bei Patienten mit peripherer Verschußkrankheit eine Heilung ischämischer Ulcera ermöglicht (68).

VII. LITERATURVERZEICHNIS

=====

1. Alexander K., Teusen R., Mitzkay H.K.:
Measurement of the integrated capillary pressure in
reactive hyperaemic phase in diabetics and normal sub-
jects
Bibl. Anat. 9, 516, 1967
2. Armstrong D., Stewart I.W.:
Spontaneous plasma kinin formation in human plasma col-
lected during labour
Natur 188, 1193, 1960
3. Andres R., Cader G., Zirler K.L.:
The quantitatively minor role of carbohydrates in oxi-
dative metabolism by skeletal muscle in intact man in
the basal state. Measurement of oxygen and glucose up-
take and carbon dioxide and lactate production in the
forearm
J. Clin. Invest. 35, 671, 1956
4. Berger M., Hagg S., Ruderman N.B.:
Glucose metabolism in perfused skeletal muscle. Inter-
action of insulin and exercise on glucose uptake
Biochem. J. 146, 231, 1975
5. Bergmeyer H.U., Bernt E., Schmidt F., Stork H.:
D-Glukose, Bestimmung mit Hexokinase und Glukose-6-
Phosphat-Dehydrogenase
Methoden der enzymatischen Analyse, Band II, 1163, Wein-
heim: Verlag Chemie 1970
6. Berne R.M., Rubio R., Dobson I.G., Curnish R.:
Adenosine and adenosine nucleotides as possible media-
tors of cardiac and skeletal muscle blood flow regulation
Circ. Res. 28, 115, 1971

7. Blecher M.:
Effects of insulin and phospholipase A on glucose transport across the plasma membrane of free adipose cells
Biochem. Biophys. Acta 137, 557, 1967
8. Bleehen N.M., Fisher R.B.:
The action of insulin in the isolated rat heart
J. Physiol. 123, 260, 1954
9. Böttger I., Wicklmayr M., Dietze G.:
Sensitivity of human skeletal muscle and liver to exogenous insulin
Eur. J. Clin. Invest. 9, 5, 1979
10. Camu F., Rasio E.:
Peripheral glucose uptake in relation to physiological levels of plasma and lymph insulin
Eur. J. Clin. Invest. 2, 188, 1972
11. Carretero O., Nasjletti A., Fasciolo J.C.:
The kinin content of human blood at rest and during vasodilation
Experientia 21, 141, 1965
12. Chain E.B., Mansford K.R.L., Opie L.H.:
Effects of insulin on the pattern of glucose metabolism in the perfused working and Langendorff heart of normal and insulin-deficient rats
Biochem. J. 115, 537, 1969
13. Chaveau M.A., Kaufman M.:
Expériences pour la détermination du coefficient de l'activité nutritive et respiratoire des muscles en repos en travail
Compt. Rend Acad. Sci 104, 1126, 1887

14. Clark K.C., Wolf R., Granger D., Taylor Z.:
Continuous recording of blood oxygen tension by polarography
J. Appl. Physiol. 6, 189, 1953
15. Cori C.F., in O.H. Gaebler (Editor), Enzymes:
Units of biological structure and function
Acad. Pressure, Inc., N. York 573- 1956
16. Cornblath M., Randle P.J., Parmeggiani A., Morgan H.E.:
Effects of glucagon and anoxia on lactate production,
glykogen content and phosphorylase activity in the
perfused isolated rat heart
J. Biol. Chem. 238, 1592, 1962
17. Czech M.P.:
Insulin action
JAMA 70, 142, 1981
18. Dietze G., Wicklmayr M.:
Effekt von Bradykinin auf die Glukoseaufnahme durch
die Muskulatur beim Menschen
Klin. Wschr. 55, 357, 1977
19. Dietze G., Wicklmayr M.:
Evidence for a participation of the kallikrein-kinin
system in the regulation of muscle metabolism during
muscular work
FEBS-Letters 74, 205, 1977
20. Dietze G., Wicklmayr M., Mayer L., Böttger I., Funcke
H.v.:
Bradykinin and human forearm metabolism: Inhibition of
endogenous prostaglandin synthesis
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. Bd. 359, 369, 1978

21. Dietze G., Wicklmayr M., Böttger I., Mayer L.:
Inhibition of insulin action on glucose uptake into
skeletal muscle by a kallikrein-trypsin inhibitor
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. Bd. 359, 1209, 1978
22. Dietze G., Wicklmayr M., Böttger I., Mayer L.:
Insulin action on glucose uptake into skeletal muscle.
Inhibition of endogenous biosynthesis of prostaglandins
FEBS-Letters 92, 294, 1978
23. Dietze G., Wicklmayr M., Böttger I., Schiffman R.,
Geiger R., Fritz H., Mehnert H.:
The kallikrein-kinin system and muscle metabolism: Bio-
chemical aspects
Agents and Actions 10, 335, 1980
24. Dietze G., Wicklmayr M., Guenther B., Schiffman R.,
Geiger R., Böttger I., Fritz G., Heberer G., Mehnert H.:
Improvement of insulin action on carbohydrate and pro-
tein metabolism by bradykinin in stress-induced insu-
lin resistance in the acutely ill
In: McConn R. (ed), The role of chemical mediators in
hemodynamic and metabolic failure in the critically
ill. Raven Press. N. York
25. Edery H., Lewis G.P.:
Inhibition of plasma kininases activity at slightly
acid pH
Brit. J. Pharmacol. 19, 299, 1962
26. Edery H., Lewis G.P.:
Kinin-forming activity and histamine in lymph after
tissue injury
J. Physiol. 169 568, 1963

27. Erdös E.G., Wilde A.F.:
Bradykinin, Kallidin and Kallikrein
Handbook of Experimental Pharmacology, Bd. 25, Springer,
Berlin, Heidelberg, N. York, 1970
28. Fischer U.; Hommel H.:
Die Insulinwirkung auf die transmembrane Glukosebilanz
des isolierten perfundierten Rattenherzen
Acta biol. med. germ., 25, 89, 1970
29. Fisher R.B., Zachariah P.:
The mechanism of the uptake of sugars by the rat heart
and the action of insulin on this mechanism
J. Physiol., 158, 73, 1961
30. Fisher R.B., Lindsay D.B.:
The action of insulin on the penetration of sugars in-
to the perfused heart
J. Physiol., London 131, 526, 1956
31. Fleisch A., Sibul I.:
Über nutritive Kreislaufregulierung II.
Die Wirkung von pH, intermediären Stoffwechselproduk-
ten und anderen biochemischen Verbindungen
Pfluegers Arch. 231, 787, 1933
32. Frey E.K.:
Über die therapeutische Verwendbarkeit des Kreislauf-
hormons
Arch. Klin. Chir., 157, 399, 1929
33. Frey E.K.:
Zur Bedeutung der reaktiven Hyperämie
Arch. Klin. Chir., 162, 334, 1930

34. Frey E.K., Kraut H., Werle E.:
Über die blutzuckersenkende Wirkung des Kallikreins
Klin. Wochenschr. 11, 1, 1932
35. Garland P.B., Randle P.J.:
Effects of alloxan diabetes and adrenaline on concentrations of free fatty acids in rat heart and diaphragm muscles
Nature 4891, 381, 1963
36. Gelet T.R., Altschuld R.A., Weissler A.M.:
Effects of acidosis on the performance and metabolism of the anoxic heart
Suppl. 4 to Circul. 60, 39, 1969
37. Goldstein M.S.:
Humoral nature of hypoglycemia in muscular exercise
Am. J. Physiol. 200, 67, 1961
38. Goldstein M.S.:
Elaboration of a circulating stable hypoglycemic factor in severe exercise
Fed. Proc., 25, 1, 1.2., 1966
39. Helmreich E., Cori C.F.:
Studies of tissue permeability. II The distribution of pentoses between plasma and muscle
J. Biol. Chem. 224, 663, 1957
40. Hohorst J.H.:
L- (+)-Laktat
In: Methoden der enzymatischen Analyse. Band II, 1425,
Weinheim, Verlag Chemie, 1970

41. Holloszy J.O., Narahara H.T.:
Studies on tissue permeability: Changes in permeability to 3-methylglucose associated with contraction of isolated frog muscle
J. Biol. Chem. 240, 3493, 1965

42. Holloszy J.O., Narahara H.T.:
Enhanced permeability to sugar associated with muscle contraction. Studies on the role of Ca^{++}
J. gen. Physiol. 50, 551, 1967

43. Holzmann G.B., Wagner H.N., Rabinowitz M., Zierler K.L.:
Measurement of muscle blood flow in the human forearm with radioactive Krypton and Xenon
Circ. 30, 27, 1964

44. Karpatkin S., Helmreich E., Cori C.F.:
Regulation of glycolysis in muscle
J. Biol. Chem. 239, 3139, 1964

45. Kilbom A., Wennmalm A.:
Endogenous prostaglandins as local regulators for blood flow in man: effect of indomethacin on reactive and functional hyperemia
J. Physiol.: 257, 109, 1976

46. Krebs H.A., Henseleit H.:
Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper
Z. Physiol. Chem., 210, 1932

47. Krebs H.A.:
Gluconeogenesis
Proc. Roy. Soc. Biol. 159, 545, 1964

48. Krebs H.A.
The Pasteur effect and the relations between respiration and fermentation
Essays Biochem. 8, 1, 1972

49. Kunze H., Vogt W.:
Significance of phospholipase A for prostaglandin formation
Ann. NY Acad. Sci 180, 123, 1971
50. Langendorff O.:
Arch. Physiol., 61, 291, 1895
51. Levine R., Goldstein M.S.:
On the mechanism of insulin action
Resent. Prog. Horm. Res., 11, 343, 1955
52. Lewis D.H., Rybeck B., Sandegard J., Seeman T.,
Zachrisson B.E.:
Activation of the kinin system in trauma
In: Pisano JJ, Austen KF (eds): Chemistry and biology
of the kallikrein-kinin-system in health and disease.
DHEW-Publication, No 76, 539, 1974
53. McGiff J.C., Terragno N.A., Malik K.U., Lonigro A.J.:
Release of a prostaglandin E-like substance from canine
kidney by bradykinin
Circ. Res. 43, 31, 1972
54. McGiff J.C., Itskovitz H.D., Terragno A., Wong P.:
Modulation and mediation of the action of the renal
kallikrein-kinin system by prostaglandins
Fed. Proc. 35, 175, 1976
55. Mellanby H., Williamson D.H.:
Acetacetat
In: Methoden der enzymatischen Analyse. Bd. II, 1976,
Weinheim: Verlag Chemie, 1970

56. Mellander S., Lundvall J.:
Role of tissue hyperosmolality in exercise hyperemia
Circ. Res. 28, 29, 1971

57. Morgan H.E., Henderson M.H., Regan D.M., Park C.R.:
Regulation of glucose uptake in muscle.
I. The effects of insulin and anoxia on glucose transport and phosphorylation in the isolated, perfused heart of normal rats
J. Biol. Chem. 236, 253, 1961

58. Morgan H.E., Cadenas E., Regan D.M., Park C.R.:
Regulation of glucose uptake in muscle.
II. Rate-limiting steps and effects of insulin and anoxia in heart muscle from diabetic rats
J. Biol. Chem. 236, 262, 1961

59. Morgan H.E., Randle P.J., Regan D.M.:
The effects of Insulin, Anoxia, Salicylate and 2:4 Dinitrophenol of glucose in the isolated rat heart
J. Biol. Chem. Vol. 73, 573, 1959

60. Morgan H.E., Parmeggiani A.:
Regulation of glycogenolysis in muscle.
Control of glycogen phosphorylase reaction in isolated perfused heart
J. Biol. Chem. 239, 2435, 1964

61. Neely J.R., Liebermeister H., Morgan H.E.:
Effects of pressure development on membrane transport of glucose in isolated rat heart
Am. J. Physiol. 212, 815, 1967

62. Neely J.R., Bowman R.H., Morgan H.E.:
Conservation of glycogen in the perfused rat heart developing intraventricular pressure
49-64 Universitetsforlaget, Oslo, 1968

63. Neely J.R., Whitfield C.F., Morgan H.E.:
Regulation of glycogenolysis in hearts: effects of
pressure development, glucose and FFA
Am. J. Physiol. 219, 1083, 1970
64. Newsholme E.A., Randle P.J.:
Regulation of glucose uptake by muscle (5)
Biochem. J. 80, 655, 1961
65. Newsholme E.A., Randle P.J.:
Regulation of glucose uptake by muscle (7)
Biochem. J. 93, 641, 1964
66. Nishimura K., Alhenc-Gelas F., White A., Erdös E.G.:
Activation of the membrane-bound kallikrein and renin
in the kidney
Proc. Natl. Acad. Sci. 77, 4975, 1980
67. Özand P., Narahara H.T., Cori C.F.:
Studies of tissue permeability.
VIII. The effect of anaerobiosis on glucose uptake in
frog sartorius muscle
J. Biol. Chem. 237, 3037, 1962
68. Olsson K.:
Effect of intraarterial infusions of prostaglandin E₁
on peripheral Ischaemie-Syndroms
Vortrag, Stockholm, 1977
69. Opie L.H., Shipp J.C., Evans J.R., Leboeuf B.:
Metabolism of glucose-U-C in perfused rat heart
Am. J. Physiol. 203, 839, 1962
70. Opie L.H.:
Substrate Utilisation and glycolysis in the heart
Cardiology 56, 2, 1971/72

71. Ottlecz A., Gecse A., Koltai M., West G.B.:
Involvement of the kinin system in the insulin-induced
inhibition of carrageenin oedema in rats
Monogr. Allergy 12, 131, 1977
72. Owen O.E., Reichard G.A. jr.:
Human forearm metabolism during progressive starvation
J. Clin. Invest. 50, 1536, 1971
73. Owen T.L., Ehrhart I.C., Weidner W.J., Schott J.B.,
Haddy F.J.:
Effects of Indomethacin on local blood flow regulation
in canine heart and kidney
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 149, 871, 1975
74. Park C.R., Morgan H.E., Henderson M.J., Regen D.M.,
Cadenas E., Post R.L.:
The regulation of glucose uptake in muscle as studied
in the perfused rat heart
In: Hormones and organic metabolism, 493, 1961
75. Park C.R., Reinwein M.J., Henderson E., Cadenas E.,
Morgan H.E.:
The action of insulin on the transport of glucose
through the cell membrane
Am. J. Med. 26, 674, 1959
76. Pelosi G., Conti F., Agliati G.:
The effect of hypoxia on cardiac tissue. High energy
phosphates content and oxygen uptake
Europ. J. Pharmac. 8, 19, 1969
77. Post R.L., Morgan H.E., Park C.R.:
III. The interaction of membran transport and phosphory-
lation in the control of glucose uptake

78. Rabes H.M.:
Proliferation kinetics of hepatocytes in regenerating rat liver after kallikrein injection
In: Haberland GL, Rohen JW, Suzuki T (eds): Kininogenases. Schattauer, Stuttgart, 63, 1977
79. Randle P.J., Smith G.H.:
Regulation of glucose uptake by muscle.
I. The effects of insulin, anaerobiosis and cell poisons on the uptake of glucose and release of potassium by isolated rat diaphragm
J. Biochem. 70, 1958, 1958
80. Randle P.J., Smith G.H.:
Regulation of glucose uptake by muscle.
II. The effects of insulin, anaerobiosis and cell poisons on the penetration of isolated rat diaphragm by sugars
J. Biochem. 70, 501, 1958
81. Randle P.J., Newsholme E.A., Garland P.B.:
Effects Regulation of glucose uptake by muscle.
VIII. The effects of fatty acid, ketone bodies and pyruvate and of alloxan diabetes and starvation on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscles
J. Biochem. 93, 652, 1964
82. Reimer F., Löffler G., Hennig G., Wieland O.H.:
The influence of insulin on glucose and fatty acid metabolism in the isolated perfused rat hind quarter
Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 356, 1055, 1975
83. Rieser P., Rieser C.H.:
Enzymatic hypoglycemia in alloxan diabetic rats
Proc. Soc. Exp. Biol. 116, 669, 1964

84. Rocha e Silva M., Bevaldo W.T., Rosenfeld G.:
Bradykinin a hypotensive and smooth muscle stimulating
factor released from plasma globulin by snake venoms
and by trypsin
Am. J. Physiol. 156, 261, 1949
85. Ruderman N.B.:
Muscle amino acid metabolism and gluconeogenesis
In: Creger W.P., Coggins C.H., Hancock E.W.,
Annual review of medicine. 26, 245, 1975
86. Scharnagel K., Greef K.:
Änderungen des Kininogengehaltes des Plasmas by Hypoxie
und lokaler Ischämie
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 253, 81, 1966
87. Scheuer, J., Kapner L., Stringfellow C., Armstrong
C.L., Penpargkul S.:
Glycogen, lipid, and high energy phosphate stores in
hearts from conditioned rats
J. Lab. Med. 75, 924, 1970
88. Schiffman R., Wicklmayr M., Boettger I., Dietze G.:
Insulin-like activity of bradykinin on amino acid ba-
lances across the human forearm
Hoppe-Seyler's, Physiol. Chem. 361, 1193, 1978
89. Shipp J.C., Opie L.H., Challoner D.:
Fatty acid and glucose metabolism in the perfused rat
heart
Nature 189, 1018, 1961
90. Shipp J.C., Matos O.E., Knizley H., Crevasse L.E.:
CO₂ formed from endogenous and exogenous substrates
in perfused rat heart
Am. J. Physiol. 207, 1231, 1964

91. Shipp J.C., Thomas J.M., Crevasse L.:
Oxidation of carbon-14-labeled endogenous lipids by
isolated perfused rat heart
Science J. 143, 371, 1964

92. Smith E.R., McMorrow J.V.Jr., Covino B.G., Lee J.B.:
Studies on the vasodilator actions of prostaglandin E₁
In: Ramwell P.W., Shaw J.E. (eds.): Prostaglandins.
(Symposium of Worcester foundation for Exp. Biol. In-
tersciencie, New York, 250, 266, 1968

93. Schmid-Schönbein H.:
Rheologische Deutung des "Nicht-Obturationsinfarktes"
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 45, 23, 1979

94. Statist. Bull. Metrop. Life Insur. Co. 40, 1959

95. Strumia M.M., Sampla A.B., Hart A.D.:
An improved micro hematokrit method
Am. J. Clin. Path., 24, 1016, 1954

96. Sudmann E., Dregelid E., Bessesen A., Morland J.:
Inhibition of fracture healing by indomethacin In rats
Aur. J. Clin. Invest. 9, 333, 1979

97. Terragno D.A., Crowshaw K., Terragno N.A., McGiff J.C.:
Prostaglandin synthesis by bovine mesenteric arteries
and veins
Circ. Res. 36 (Suppl. I), 76, 1975

98. Terragno N.A., Terragno A.:
Release of vasoactive substances by kinins
In: Erdös E.G. (ed.): Bradykinin, kallidin and kallik-
rein.
Handbook of Experimental Pharmac., Springer Verl. 402,
1979

99. Vargaftig B.B., Dao Hai N.:
Selective inhibition by mepacrine of the release of
"rabbit aorta contracting substance" evoked by the
administration of bradykinin
J. Pharmacol. 24, 159, 1972
100. Vranic M.; Wrenshall G.A.:
Exercise, insulin and glucose turnover in dogs
Endocrinology, 85, 165, 1969
101. Wahren J., Ahlborg G., Felig P., Jorfeldt L.:
Glucose metabolism during exercise in man.
In: Pernow, Saltin (eds): Muscle metabolism during
exercise
Plenum Press. N. York, 189, 1971
102. Werle E., Roden P.v.:
Über das Vorkommen von Kallikrein in den Speicheldrü-
sen und im Mundspeichel
Biochem. Ztschr. 286, 213, 1936
103. Werle E., Zach P.:
The distribution of kininogen on the serum and tissues
of rats and other mammals
J. Clin. Chem. Biochem. 8, 186, 1970
104. Wicklmayr M., Dietze G.:
Improvement of insulin action by bradykinin in the
alloxan-diabetic rat
FEBS Lett. 106, 125, 1979
105. Wicklmayr M., Dietze G., Mayer L., Böttger I.,
Grunst J.:
Evidence for an involvement of kinin liberation in the
priming action of insulin on glucose uptake into
skeletal muscle
FEBS Lett. 98, 61, 1979

106. Wicklmayr M., Dietze G., Günther B., Böttger I.,
Mayer L., Janetschek P.:
Improvement of glucose assimilation and protein de-
gradation by bradykinin in maturity onset diabetics
and in surgical patients
In: Suzuki et al. (eds): Kinins II. Plen. Press.
N. York, 569, 1979

107. Wieland O.H., Funcke H.v., Löffler G.:
Interconversion of pyruvat dehydrogenase in rat heart
muscle upon perfusion with fatty acids or ketone
bodies
FEBS Lett. 15, 295, 1971

108. Willebrands A.F., Tasseron S.J.A.:
Effects of hormones on substrate preference in isola-
ted rat heart
Am. J. Physiol. 215, 1089, 1968

109. Zierler K.L., Rabinowitz D.:
Effect of very small concentrations of insulin on
forearm metabolism. Persistence of its action on
potassium and free fatty acids without its effect
on glucose
J. Clin. Invest. 43, 950, 1964

110. Zijlstra W.G.:
Reflexionoxymetrie
In: Oxymetrie (ed. by K. Kramer), 98, Thieme-Verlag,
1960

VIII. A N H A N G
=====

Tabellen der Einzelabnahmen

Tabelle 19: Einzelwerte der Unterarmdurchblutung, gemessen während einer Basalperiode und nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung

Nr.	Name	Basalperiode	P o s t i s c h ä m i e	
			0,5/1 min	2/3 min
1.	F.U.	0,9	15,0	1,0
2.	T.L.	2,7	14,7	2,2
3.	G.I.	1,9	22,0	1,1
4.	F.S.	2,8	27,0	2,7
$\bar{x} \pm \text{SEM}$		2,1 $\pm$ 0,4	19,7 $\pm$ 3,0	1,8 $\pm$ 0,4

Tabelle 20: Einzelwerte der arteriellen (A) und tiefenösen (V) Konzentrationen von Sauerstoff am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode und nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung

Nr. Name		B a s a l p e r i o d e					P o s t i s c h ä m i e			
		$\bar{X}$					1/2	1	2	3
1. F.U.	A V	19,5 10,3	19,5 10,7	19,7 13	19,7 11,5	19,6 11,4	19,9 17,5	19,9 19,2	19,9 18,3	19,9 16,7
2. T.L.	A V	20,6 11,6	20,6 11,6	20,6 11,6	20,6 11,9	20,4 11,7	20,4 16,7	20,4 17,9	20,4 14,3	20,4 12,8
3. G.I.	A V	20,2 13,5	20,2 13,1	20,4 13,7	20,4 13,7	20,4 13,5	20,2 17,6	20,2 15,4	20,2 13,5	20,2 13,1
4. F.S.	A V	20,8 10,3	20,8 12,6	20,4 11,4	20,4 11,9	20,6 11,6	20,4 16,9	20,4 18,0	20,4 17,4	20,4 13,3
$\bar{X}$ SEM	A	20,3 0,3	20,3 0,3	20,3 0,3	20,3 0,2	20,3 0,2	20,2 0,1	20,2 0,1	20,2 0,1	20,2 0,1
$\bar{X}$ SEM	V	11,4 0,7	12 0,6	12,4 0,6	12,2 0,5	12,1 0,5	17,2 0,2	17,6 0,8	15,9 1,2	14,0 0,9

Tabelle 21: Einzelwerte der arteriellen (A) und tiefvenösen (V) Konzentrationen von Glukose am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode und nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung

Nr. Name	B a s a l p e r i o d e						P o s t i s c h ä m i e			
	$\bar{x}$						1/2	1	2	3
1. F.U.	A	430	420	440	440	440	433	440	430	430
	V	400	390	400	400	400	398	360	360	390
2. T.L.	A	490	500	480	490	490	490	490	490	510
	V	445	450	430	440	440	444	410	420	440
3. G.I.	A	402	420	400	420	420	411	404	420	400
	V	372	390	380	390	390	383	304	340	360
4. F.S.	A	460	460	450	450	450	455	450	450	450
	V	430	438	420	425	425	428	400	350	400
$\bar{x}$ SEM	A	445,5 ± 19	450 ± 19,1	442,5 ± 16,5	450 ± 14,7	447,3 16,8	447,3	446 + 17,7	445 + 15,5	446 + 16,4
	V	411,8 ± 16,2	416,5 ± 15,6	407,5 ± 11,1	413,8 ± 11,4	413,3 13,9	413,3	368,5 + 24,1	367,5 + 19,0	393,5 + 17,7
$\bar{x}$ SEM	A	445,5 ± 19	450 ± 19,1	442,5 ± 16,5	450 ± 14,7	447,3 16,8	447,3	446 + 17,7	445 + 15,5	446 + 16,4
	V	411,8 ± 16,2	416,5 ± 15,6	407,5 ± 11,1	413,8 ± 11,4	413,3 13,9	413,3	368,5 + 24,1	367,5 + 19,0	393,5 + 17,7

Tabelle 22: Einzelwerte der arteriellen (A) und tiefvenösen (V) Konzentrationen von Laktat am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode und nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung

Nr. Name		B a s a l p e r i o d e						P o s t i s c h ä m i e			
		$\bar{x}$						1/2	1	2	3
1. F.U.	A	32	32	27	27	27	30	27	27	32	27
	V	43	39	40	43	43	41	46	64	77	49
2. T.L.	A	45	44	49	-	-	44	37	41	41	42
	V	55	54	59	-	-	56	52	55	52	54
3. G.I.	A	37	34	34	31	31	34	31	34	46	46
	V	51	51	48	48	48	50	61	88	65	58
4. F.S.	A	33	33	36	36	36	34	36	34	45	45
	V	58	56	55	55	55	56	59	57	52	52
$\bar{x}$ SEM	A	36,8 3,0	35,8 2,8	35 3,3	31,3 2,6	31,3 2,6	35,5 2,4	32,8 2,2	34,0 2,9	41,0 3,2	40,0 4,4
	V	51,8 3,3	50 3,8	50,5 4,2	48,7 3	48,7 3	50,7 3,5	54,5 3,4	66 7,6	61,5 6	53,2 1,9

Tabelle 23: Einzelwerte der arteriellen (A) und tiefvenösen (V) Konzentrationen von Azetazetat am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode und nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von physiologischer Kochsalzlösung

Nr. Name		B a s a l p e r i o d e						P o s t i s c h ä m i e			
		$\bar{X}$						1/2	1	2	3
1. F.U.	A	12,5	12,9	12,2	12,9	12,6	12,9	12,7	12,0	12,4	12,9
	V	8,9	8,9	9,1	8,9	9	8,9	10,5	11,2	11	9
2. T.L.	A	5,2	5	5,1	5,2	5,1	5,2	5,1	4,8	4,7	4,7
	V	3,1	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,4	3,6	3,3	3,3
3. G.I.	A	13,3	14,0	14,2	13,3	13,6	13,3	13,8	13,7	13,6	12,6
	V	10,8	10,3	10	10	10,4	10	10,5	10,2	9	8,8
4. F.S.	A	10,3	9,5	9,8	8,9	9,7	8,9	8,7	8,7	9,3	10
	V	4,9	5,2	4,4	4,8	4,8	4,8	6,7	6,4	6,2	7
$\bar{X}$ SEM	A	10,3 1,8	10,4 2	10,3 2	10,1 1,9	10,3 1,9	10,1 1,9	10,1 2	9,8 2	10,0 2	10,0 2
	V	6,9 1,8	6,9 1,7	6,6 1,7	6,9 1,7	6,8 1,7	6,9 1,7	7,7 1,7	7,8 1,7	7,4 1,7	7,0 1,3

Tabelle 24: Einzelwerte der Unterarmdurchblutung, gemessen während einer Basalperiode und nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von Aprotinin

Nr.	Name	Basalperiode	P o s t i s c h ä m i e	
			0,5/1 min	2/3 min
1.	F.U.	1,0	12,4	1,0
2.	T.L.	2,2	10,5	2,0
3.	G.I.	2,0	15,3	1,9
4.	F.S.	2,6	22,0	2,1
$\bar{X} \pm \text{SEM}$		$2,0 \pm 0,3$	$15,1 \pm 2,5$	$1,8 \pm 0,3$

Tabelle 26: Einzelwerte der arteriellen (A) und tiefvenösen (V) Konzentrationen von Glukose am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode und nach dreiminütiger Ischämie unter Zugabe von Aprotinin

Nr. Name		B a s a l p e r i o d e					P o s t i s c h ä m i e			
		$\bar{x}$					1/2	1	2	3
1. F.U.	A	400	420	430	440	433	440	440	420	420
	V	390	380	390	400	390	380	370	390	380
2. T.L.	A	490	490	490	490	490	480	490	480	490
	V	450	450	450	460	453	430	420	430	440
3. G.I.	A	418	404	400	404	407	400	406	408	406
	V	388	364	370	374	374	360	336	358	366
4. T.S.	A	410	440	450	450	438	450	460	470	460
	V	370	390	410	410	395	400	400	420	400
$\bar{x}$ SEM	A	439,5 18	438,5 19,7	442,5 18,9	446 17,7	442 17,4	442,5 16,5	449 17,6	444,5 17,9	444 19,1
	V	399,5 17,4	396 18,8	405 17,1	411 18	403 17,3	392,5 14,9	381,5 18,3	399,5 16,2	396,5 16,1

Tabelle 27: Einzelwerte der arteriellen (A) und tiefenösen (V) Konzentrationen von Laktat am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode und nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von Aprotinin

Nr. Name		B a s a l p e r i o d e						P o s t i s c h ä m i e			
		$\bar{x}$						1/2	1	2	3
1. F.U.	A	32	32	27	35	32	33	33	33	30	27
	V	47	45	40	48	45	46	46	49	48	49
2. T.L.	A	43	40	40	37	40	40	40	39	40	41
	V	49	46	48	47	48	50	50	51	50	55
3. G.I.	A	46	44	34	33	39	33	33	32	34	30
	V	51	50	49	52	51	49	49	64	54	56
4. F.S.	A	44	43	43	36	43	36	36	33	36	36
	V	53	51	59	50	53	55	55	51	55	58
$\bar{X}$ SEM	A	41,3	39,8	36,0	35,3	38,5	35,5	35,5	34,3	35,0	33,5
		6,3	5,4	7,1	1,3	4,1	1,7	1,7	1,6	2,1	3,1
$\bar{X}$ SEM	V	50,0	48	49	49,2	49,2	50	50	53,8	51,7	54,5
		1,8	1,5	3,8	1,1	1,8	1,9	1,9	3,4	1,7	1,9

Tabelle 29: Einzelwerte der Unterarmdurchblutungen, gemessen während einer Basalperiode und nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

Nr.	Name	Basalperiode	P o s t i s c h ä m i e	
			0,5/1 min	2/3 min
1.	U.B.	2,6	22,6	2,8
2.	M.A.	2,0	23,3	2,6
3.	K.U.	2,2	26,0	2,8
4.	H.E.	1,8	25,1	2,5
$\bar{X} \pm \text{SEM}$ 2,2 $\pm$ 0,1			24,3 $\pm$ 0,8	2,7 $\pm$ 0,1

Tabelle 30: Einzelwerte der arteriellen (A) und tiefvenösen (V) Konzentrationen von Sauerstoff am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode und nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

Nr. Name		B a s a l p e r i o d e					P o s t i s c h ä m i e			
		$\bar{x}$					1/2	1	2	3
1. U.B.	A	20,3	20,3	20,3	20,3	20,3	20,1	20,1	20,2	20,2
	V	13	13	12,8	13	13,0	17,7	18,5	17,6	15,7
2. M.A.	A	19,9	19,9	20,6	20,6	20,2	20,2	20,2	20,2	20,2
	V	9,5	9,6	10,4	10,3	10	17,1	16,5	15,7	12,9
3. K.U.	A	20,8	20,8	20,2	20,2	20,5	20,1	20,1	20,0	20,0
	V	10,3	11,9	11,8	12,5	11,6	17,6	16,7	15,1	12,1
4. H.E.	A	19,7	19,7	19,7	19,7	19,7	19,8	19,8	19,7	19,7
	V	10,3	10,1	10,0	10,2	10,1	17,4	17	15,9	13,6
$\bar{x}$	A	20,2	20,2	20,2	20,2	20,2	20,1	20,1	20,0	20,0
SEM		0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
$\bar{x}$	V	10,8	11,1	11,2	11,5	11,2	17,5	17,2	16,1	13,6
SEM		0,8	0,8	0,6	0,8	0,7	0,1	0,4	0,5	0,8

Tabelle 31: Einzelwerte der arteriellen (A) und tiefvenösen (V) Konzentrationen von Glukose am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode und nach einer dreiminütigen Ischämie unter Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

Nr. Name		B a s a l p e r i o d e					P o s t i s c h ä m i e			
		$\bar{X}$					1/2	1	2	3
1. M.B.	A	450	445	455	455	451	450	450	465	455
	V	400	395	395	405	399	385	380	385	370
2. M.A.	A	445	440	440	445	443	450	455	450	450
	V	395	405	400	400	400	390	395	390	395
3. K.U.	A	445	435	440	430	438	445	455	455	455
	V	400	385	395	385	391	390	395	390	385
4. H.E.	A	460	445	460	455	455	455	450	455	450
	V	420	415	425	420	420	385	390	385	380
$\bar{X}$ SEM	A	450	441,3	448,8	446,3	446,8	450	452,5	456,3	452,5
		2,7	2,4	5,2	5,9	4	2,0	1,4	3,1	1,4
$\bar{X}$ SEM	V	403,8	402,5	403,8	402,5	402,5	387,5	390	387,5	382,5
		5,5	7,5	7,2	7,2	6,2	1,4	3,5	1,4	5,2

Tabelle 32: Einzelwerte der arteriellen (A) und tiefvenösen (V) Konzentrationen von Laktat am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode und nach einer dreiminütigen Ischämie, unter Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

Nr. Name		B a s a l p e r i o d e					P o s t i s c h ä m i e			
		$\bar{X}$					1/2	1	2	3
1. U.B.	A V	38 56	40 60	38 55	40 58	39 57	42 62	43 58	44 54	42 54
2. M.A.	A V	42 50	40 46	42 48	38 48	40 48	40 50	41 53	42 50	43 51
3. K.U.	A V	35 45	35 46	35 47	36 48	35 47	35 54	35 53	40 56	35 45
4. H.E.	A V	29 44	28 42	27 39	30 41	29 42	30 49	29 49	30 42	28 39
$\bar{X}$ SEM	A	36 2,7	35,8 2,8	35,5 3,2	36 2,2	35,8 2,5	36,8 1,4	37 3,2	39 3,1	37 3,5
$\bar{X}$ SEM	V	48,7 2,8	48,5 3,9	47,2 3,3	48,7 3,5	48,5 3,3	53,8 3,0	53,2 1,8	50,5 3,1	47,2 3,3

Tabelle 33:

Einzelwerte der arteriellen (A) und tiefvenösen (V) Konzentrationen von Azetazetat am menschlichen Unterarm während einer Basalperiode und nach einer dreiminütigen Ischämie, unter Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

Nr. Name		B a s a l p e r i o d e					$\bar{X}$	P o s t i s c h ä m i e			
								1/2	1	2	3
1. U.B.	A	12,5	12,7	13,0	13,5	13	13 11	13,0	13,2	13,5	13,0
	V	10,9	10,9	11,0	11,8	11		11,0	11,0	11,5	11,0
2. M.A.	A	5,8	6,0	5,9	6,0	6,0	6,0 4,1	6,0	5,8	5,7	6,0
	V	4,8	5,0	3,4	3,4	4,1		3,5	3,3	3,4	3,8
3. K.U.	A	6,2	6,3	6,2	6,3	6	6 2,5	6,3	6,2	6,3	6,2
	V	2,2	3,3	2,2	2,3	2,5		3,3	3,2	3,3	3,2
4. H.E.	A	10,1	10,2	10,5	11,0	11,0	11,0 7,5	10,0	10,2	10,5	10,8
	V	7,3	7,3	7,5	8,0	7,5		7,5	7,9	8,0	8,0
$\bar{X}$ SEM	A	8,7	8,8	8,9	9,2	9,0	9,0 1,8	8,8	8,6	9	9
		1,6	1,6	1,7	1,8	1,8		1,7	1,8	1,8	1,7
$\bar{X}$ SEM	V	6,3	6,8	6,1	6,4	6,3	6,3 1,9	6,3	6,4	6,6	6,5
		1,9	1,7	2	2,2	1,9		1,8	1,9	2	1,8

Tabelle 34: Einzelwerte der Herzschlagfrequenz des isoliert perfundierten Rattenherzens
unter Sauerstoffbegasung

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)													
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	
1	256	256	248	232	232	232	220	220	220	240	240	220	216	
2	276	276	240	232	232	240	200	204	208	212	212	215	216	
3	220	220	220	220	220	212	212	208	212	208	204	204	204	
4	220	220	220	220	205	192	200	192	196	196	196	200	196	
5	212	212	212	192	200	200	240	220	220	240	240	220	200	
6	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200	
7	228	228	240	220	240	240	240	240	240	240	240	240	240	
8	232	232	216	240	220	220	200	220	200	180	180	180	180	
9	252	252	250	250	260	260	250	250	220	220	-	-	-	
10	228	228	216	212	212	208	192	-	-	120	140	120	120	
$\bar{X}$	232,4	232,4	226,2	221,8	222,1	220,4	215,4	217,1	212,9	205,6	205,8	200	196,9	
SEM	7,2	7,2	5,4	5,6	6,1	6,9	6,6	6,2	4,6	11,5	11,0	11,5	11,1	

Tabelle 35: Einzelwerte der Koronardurchblutung (ml/min) des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Sauerstoffbegasung

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)													
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	
1	16	16	16	15	13,3	14,1	12	12	10,4	10	10,4	10	10	
2	14,1	14,1	17,5	16	15	15	15	17,5	17,5	16	16	16	16	
3	14,1	15	15	15	15	15	15	14,1	14,1	13,3	13,3	12,6	12,6	
4	12	12	13,3	15	15	14,1	15	13,3	13,3	13,3	12,3	12	12	
5	10	12	12,6	12,6	12,6	12,6	14,1	14,1	14,1	12	12,6	12,6	12,6	
6	17,1	21,4	21,4	21,4	18,5	20	20	18	16,6	16,2	16,2	16	16	
7	17,1	17,1	17,1	18,5	18,5	18,5	18,5	18,5	17,1	15	17,1	17,1	17,1	
8	12,6	12,6	13,3	12	12	10,4	10,4	9,3	8	8,5	8	8	8	
9	18,5	13,3	12	12,6	12,6	12,6	12	11,5	11,4	12	-	-	-	
10	12,6	16	16	15	14,4	14,1	11,4	10,4	10	9,3	10,9	12	10	
$\bar{X}$	14,4	15	15,4	15,3	14,7	14,6	14,3	13,9	13,3	12,3	13,0	12,9	12,7	
SEM	0,9	0,9	0,9	0,9	0,7	0,9	1	1	1	0,8	1	1	1	

Tabelle 36: Einzelwerte des Sauerstoffverbrauches ($\mu\text{l/g} \cdot \text{min}$) des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Sauerstoffbegasung

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)												
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
1	153,6	142,4	147,2	144,0	126,4	135,4	109,2	103,2	83,2	74,0	84,2	86,0	86,0
2	97,3	105,8	136,5	136,0	117,0	111,0	123,0	143,5	140,0	120,0	115,2	108,8	108,8
3	101,5	117,0	117,0	120,0	121,5	118,5	121,5	114,2	114,2	106,4	110,4	117,2	114,7
4	123,6	123,6	125,1	139,5	150,0	148,1	151,5	139,7	139,7	139,7	129,2	126,0	124,8
5	81,0	97,2	95,8	122,2	105,8	117,2	141	145,2	122,9	118,8	124,7	109,6	122,2
6	83,8	85,6	85,6	83,5	62,9	76,0	76,0	72,0	68,1	64,8	66,4	65,6	64,0
7	150,5	150,5	148,8	161,0	151,7	157,3	146,2	140,2	123,0	140,2	140,2	140,2	140,2
8	98,3	86,9	98,4	87,6	87,6	78,0	69,7	49,3	45,1	42,4	44,8	32,0	43,2
9	88,2	107,7	105,6	110,9	114,7	114,7	106,8	108,1	102,2	112,8	-	-	-
10	148,0	121,6	123,2	103,3	122,4	118,4	84,4	65,5	91,0	70,7	88,3	98,4	81,0
$\bar{X}$	112,6	113,8	118,3	120,8	116	117,5	114	108,7	106,3	97,4	100,4	98,2	98,3
SEM	9,1	6,9	6,9	7,9	8,4	8,3	9,7	11,4	10,6	10,0	10,5	11,0	10,6

Tabelle 38: Einzelwerte des Glukoseverbrauches bzw. der Laktatfreisetzung ($\mu\text{mol/g} \cdot 15 \text{ min}$)
des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Sauerstoffbegasung

P e r f u s i o n s z e i t (min)								
Ratte	G l u k o s e				L a k t a t			
	0-15	15-30	30-45	45-60	0-15	15-30	30-45	45-60
1	15,4	20,2	14,4	16,5	23,1	6,6	22,3	18,5
2	7,5	25,9	33,2	19	13,8	28,2	14,4	7,6
3	23,5	15,8	17,8	14,1	19,6	7,9	3,4	5,6
4	36,8	11,5	22,9	13	6,5	11,2	2,3	9,8
5	26,0	29,9	1,9	16,5	38,2	27,4	11,1	10,6
6	11,2	16,0	31,5	43,9	5,6	1,9	10,1	13,7
7	14,0	14,0	2,5	2,7	18,9	2,0	0,8	-
8	5,2	2,6	3,2	4,7	4,9	14,6	9,4	14,3
9	16,7	7,7	21,3	-	21,1	29,0	9,0	-
10	26,0	8,9	7,0	10,3	11,6	15,3	28,0	17,2
$\bar{X}$	18,2	15,3	15,6	15,6	16,3	14,4	11,1	12,2
SEM	3,1	2,6	3,2	4,0	3,2	3,3	2,7	1,6

Tabelle 37: Einzelwerte des Glukoseverbrauches bzw. der Laktatfreisetzung ($\mu\text{mol/g} \cdot \text{ml} \cdot \text{min}$)
des isoliert perfundierten Rattenherzens bei konstanter Koronardurchblutung
unter Sauerstoffbegasung

		P e r f u s i o n s z e i t (min)							
		G l u k o s e				L a k t a t			
Ratte		0-15	15-30	30-45	45-60	0-15	15-30	30-45	45-60
1		0,1	0,1	0,09	0,11	0,1	0,03	0,14	0,12
2		0,03	0,12	0,13	0,08	0,06	0,12	0,08	0,03
3		0,1	0,07	0,09	0,07	0,09	0,03	0,02	0,03
4		0,18	0,05	0,11	0,07	0,03	0,05	0,01	0,05
5		0,12	0,14	0,01	0,08	0,17	0,12	0,05	0,06
6		0,03	0,05	0,13	0,18	0,02	0,01	0,04	0,06
7		0,06	0,05	0,01	0,01	0,07	0,01	0,01	-
8		0,03	0,02	0,02	0,04	0,02	0,19	0,07	0,12
9		0,09	0,04	-	-	0,11	0,16	-	-
10		0,01	0,04	0,05	0,06	0,06	0,07	0,19	0,11
$\bar{X}$		0,07	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,07
SEM		0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01

Tabelle 39: Einzelwerte der Herzfrequenzen des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Stickstoffbegasung

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
1	120	100	80	80	80	80	40	0	0	0	
2	100	104	92	96	100	100	74	0	0	0	
3	188	108	76	56	96	84	96	0	0	0	
4	-	120	112	108	0	0	0	-	-	-	
5	120	60	60	100	84	72	60	0	0	0	
6	64	52	84	76	76	64	44	0	0	0	
7	100	100	100	100	100	60	0	0	0	0	
8	116	80	64	60	56	48	56	0	0	0	
9	60	60	42	48	48	0	0	0	0	0	
$\bar{X}$	108,5	87,1	78,9	80,4	71,1	56,4	41,1	0	0	0	
SEM	14,1	8,2	7,2	7,3	10,8	11,8	11,6	0	0	0	

Tabelle 40: Einzelwerte der Koronardurchblutung (ml/min) des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Stickstoffbegasung

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
1	9,2	9,2	9,2	8,8	8,8	8,6	8,6	8,6	8,0	7,5
2	8,6	11,4	9,6	9,6	9,6	9,2	9,2	8,8	9,5	8,0
3	15,0	12,0	17,1	14,1	14,1	15,0	15,0	14,1	14,1	14,1
4	17,1	18,5	17,1	13,3	12,0	13,3	13,3	-	-	-
5	10,9	10,0	10,4	10,4	8,8	9,2	9,2	8,8	9,2	9,2
6	8,6	8,6	7,5	6,6	7,1	6,6	7,3	7,3	8,0	8,0
7	6,0	6,0	6,0	5,7	5,4	4,8	4,8	4,3	4,3	4,3
8	9,6	12,6	10,9	8,0	9,6	9,2	8,3	7,1	8,0	8,8
9	8,6	6,3	7,1	6,0	6,0	5,7	5,4	4,8	4,3	4,3
$\bar{X}$	10,4	10,5	10,5	9,1	9,0	9,1	9,0	8,0	8,2	8,0
SEM	1,2	1,3	1,3	1	0,9	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1

Tabelle 41: Einzelwerte des Glukoseverbrauches bzw. der Laktatfreisetzung ($\mu\text{mol/g}$ · 15 min) des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Stickstoffbegasung

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)					
	G l u k o s e			L a k t a t		
	0-15	15-30	30-45	0-15	15-30	30-45
1	18,5	6,2	3,0	31,5	23,4	65,5
2	42,3	10,6	24,2	33,5	12,6	23,9
3	31,9	24,3	14,9	59,4	35,9	-
4	45,5	20,0	-	78,0	48,3	-
5	40,3	15,6	15,8	57,3	106,0	28,4
6	28,3	35,3	13,2	56,9	68,4	42,7
7	47,9	11,1	38,2	28,2	73,9	90,8
8	39,4	14,6	19,1	58,6	108,5	136,7
9	21,7	29,1	25,8	55,4	121,1	152,7
$\bar{X}$	35,1	18,5	19,3	51,0	79,1	67,6
SEM	3,5	3,2	3,7	5,5	12,7	19,5

Tabelle 42: Einzelwerte des Glukoseverbrauches bzw. der Laktatfreisetzung ($\mu\text{mol/g} \cdot \text{ml} \cdot \text{min}$) des isoliert perfundierten Rattenherzens bei konstanter Koronardurchblutung unter Stickstoffbegasung

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)					
	G l u k o s e			L a k t a t		
	0-15	15-30	30-45	0-15	15-30	30-45
1	0,14	0,05	0,02	0,22	0,18	0,54
2	0,29	0,08	0,18	0,23	0,9	0,18
3	0,15	0,11	0,07	0,27	0,16	-
4	0,18	0,1	-	0,32	0,25	-
5	0,26	0,11	0,11	0,37	0,79	0,21
6	0,24	0,34	0,11	0,48	0,65	0,36
7	0,53	0,15	0,59	0,31	0,99	1,41
8	0,27	0,11	0,16	0,39	0,80	1,14
9	0,38	0,17	0,28	0,56	1,27	2,03
$\bar{X}$	0,27	0,13	0,19	0,35	0,66	0,83
SEM	0,04	0,02	0,06	0,03	0,13	0,26

Tabelle 43: Einzelwerte der Herzfrequenzen des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	60	-	-	-	80	72	48	52	48	0
3	100	60	0	0	0	0	0	0	0	0
4	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	144	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	164	68	0	0	0	0	0	0	0	0
8	120	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$\bar{x}$	93,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SEM	18,5	0.	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 44: Einzelwerte der Koronardurchblutung (ml/min) des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
1	4	4	4	4	4,8	6	4,3	4,4	4,6	4,3
2	7,2	6	5,4	4,2	4,1	4,1	3	2,7	2,2	2,5
3	8	7,7	12	7,7	6,3	6,9	5,2	5,2	5,2	4,8
4	6,5	6,2	5,4	4	3,2	3,4	3,4	3,5	4,3	3,5
5	8	5,8	6,6	5,2	4,8	4,6	4,8	5,4	4,4	5,2
6	8,3	8,6	6,3	6,3	6,2	6	5,8	5,8	5,4	4,8
7	12,6	8,3	6,2	5,4	4,4	4,3	3,7	3,8	2,6	2,5
8	4,8	3,4	3,2	3,5	2,7	2,6	2,6	2	1,7	1,4
$\bar{X}$	7,4	6,2	6,1	5,0	4,8	4,7	4,1	4,1	3,8	3,6
SEM	0,9	0,7	0,9	0,4	0,5	0,5	0,6	0,4	0,5	0,5

Tabelle 45: Einzelwerte des Glukoseverbrauches bzw. der Laktatfreisetzung ($\mu\text{mol/g} \cdot 15 \text{ min}$) des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)					
	G l u k o s e			L a k t a t		
	0-15	15-30	30-45	0-15	15-30	30-45
1	23,6	23,3	7,6	22,1	31,0	14,1
2	23,1	29,6	19,1	36,0	45,6	22,4
3	8,4	25,1	10,1	28,9	36,8	51,2
4	4,2	12,4	44,7	27,6	31,8	43,0
5	20,6	14,2	25,6	62,4	44,5	5,1
6	4,0	19,8	39,0	24,1	36,0	14,8
7	20,1	17,8	15,6	39-6	54,3	3,7
8	32,7	11,5	3,0	47,8	20,4	24,4
$\bar{X}$	17,1	19,2	20,6	36,1	37,6	22,3
SEM	6,0	2,-	5,3	4,8	3,7	6,0

Tabelle 46: Einzelwerte des Glukoseverbrauches bzw. der Laktatfreisetzung ($\mu\text{mol/g} \cdot \text{ml} \cdot \text{min}$) des isoliert perfundierten Rattenherzens bei konstanter Koronardurchblutung unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)					
	G l u k o s e			L a k t a t		
	0-15	15-30	30-45	0-15	15-30	30-45
1	0,39	0,31	0,11	0,37	0,40	0,20
2	0,27	0,56	0,51	0,42	0,83	0,60
3	0,06	0,27	0,13	0,22	0,40	0,68
4	0,05	0,25	0,77	0,33	0,65	0,73
5	0,21	0,20	0,34	0,65	0,64	0,07
6	0,04	0,22	0,48	0,22	0,40	0,19
7	0,17	0,30	0,33	0,33	0,90	0,08
8	0,59	0,30	0,12	0,86	0,52	0,96
$\bar{X}$	0,22	0,30	0,34	0,42	0,59	0,43
SEM	0,06	0,03	0,08	0,07	0,06	0,12

Tabelle 47: Einzelwerte der Herzfrequenzen des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin plus Actovegin^R

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	100	0	0	0	0	0	0	-	-	-
4		0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
$\bar{X}$	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SEM	16,4									

Tabelle 48: Einzelwerte der Koronardurchblutung (ml/min) des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin plus Actovegin^R

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
1	8,0	8,0	10,0	9,2	9,2	9,2	9,1	10,0	10,0	10,4
2	10,0	9,2	8,6	8,6	8,0	7,5	7,3	7,1	6,6	7,1
3	17,1	17,1	10,9	10,9	12,6	11,4	13,3	-	-	-
4	15,0	10,0	10,9	8,3	7,5	7,5	7,7	7,5	6,6	9,2
5	15,0	9,6	10,4	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6	9,6
6	8,0	8,0	6,0	5	4,3	3,5	2,6	2,5	2,5	2,5
7	9,2	9,6	8,3	7,5	5,4	5,4	5,4	4,3	4,3	3,7
8	8,6	8,0	6	5,7	5,7	5,0	5,0	-	-	-
$\bar{X}$	11,4	9,9	8,9	8,1	7,8	7,4	7,5	5,1	5,0	5,3
SEM	1,3	1,1	0,7	0,7	1	0,9	1,2	1,4	1,4	1,5

Tabelle 49:

Einzelwerte des Glukoseverbrauches bzw. der Laktatfreisetzung ($\mu\text{mol/g}$ · 15 min) des isliert perfundierten Rattenherzens unter Stickstoffbe-
gasung und Zugabe von Aprotinin plus Actovegin^R

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)					
	G l u k o s e			L a k t a t		
	0-15	15-30	30-45	0-15	15-30	30-45
1	10,5	49,1	36,1	38,9	56,0	25,5
2	5,1	7,0	43,5	71,5	25,7	2,9
3	12,8	38,8	-	72,9	62,6	-
4	27,4	13,7	73,6	48,6	96,6	115,5
5	24,3	47,8	28,6	54,4	73,6	103,7
6	26,5	41,6	9,7	93,1	36,7	109,6
7	71,5	18,1	35,0	21,6	43,3	73,8
8	45,1	15,5	-	8,6	126,2	-
$\bar{X}$	27,9	29,0	37,8	51,2	63,8	71,8
SEM	7,6	6,0	8,6	9,9	11,9	19,4

Tabelle 50:

Einzelwerte des Glukoseverbrauches und der Laktatfreisetzung ($\mu\text{mol/g} \cdot \text{ml} \cdot \text{min}$) des isoliert perfundierten Rattenherzens bei konstanter Koronardurchblutung unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin plus Actovegin^R

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)					
	G l u k o s e			L a k t a t		
	0-15	15-30	30-45	0-15	15-30	30-45
1	0,07	0,35	0,24	0,29	0,33	0,17
2	0,04	0,06	0,43	0,52	0,22	0,03
3	0,06	0,21	-	0,35	0,34	-
4	0,16	0,12	0,63	0,29	0,85	0,99
5	0,14	0,33	0,20	0,32	0,51	0,72
6	0,26	0,79	0,26	0,91	0,70	2,92
7	0,55	0,22	0,58	0,17	0,53	1,23
8	0,42	0,19	-	0,08	1,58	-
$\bar{X}$	0,21	0,28	0,39	0,36	0,63	1,01
SEM	0,06	0,07	0,07	0,09	0,15	0,42

Tabelle 51: Einzelwerte der Herzfrequenzen des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)										
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	
1	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2	120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	108	0	0	0	36	80	52	44	0	0	
4	128	0	0	80	120	120	100	80	80	60	
5	240	0	0	0	0	0	0	40	40	0	
6	100	0	108	116	86	100	92	100	0	0	
7	104	64	60	24	40	0	0	0	0	0	
8	0	0	0	100	120	60	80	80	0	0	
9	100	0	0	0	80	72	40	40	0	0	
10	0	0	100	80	88	80	80	88	80	80	
11	120	100	80	32	36	0	0	0	0	0	
12	120	120	120	0	0	0	0	0	0	0	
$\bar{X}$	101,5	23,7	39,0	36,0	50,5	42,7	37,0	39,4	16,7	11,7	
SEM	17,4	12,8	14,5	13,2	13,5	13,5	12,0	11,4	9,2	8,0	

Tabelle 52: Einzelwerte der Koronardurchblutung (ml/min) des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t . (min)									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
1	3,8	2,9	4,2	4,5	4,1	4,1	4,3	3,7	3,2	3,2
2	3,6	3,6	3,0	2,6	3,2	2,5	2,2	2,2	2,4	2,5
3	5,4	5,4	4,0	3,4	3,2	3,2	3,5	3,5	3,5	3,5
4	5,1	5,1	4,3	2,8	2,6	2,6	2,6	2,4	2,2	2,6
5	6,3	6,3	4,0	4,2	3,1	2,8	2,6	3,0	3,5	4,0
6	6,0	6,0	5,7	4,0	3,4	3,6	4,3	3,9	4,0	3,6
7	4,8	4,8	4,6	4,8	5,4	5,4	5,7	5,7	5,2	4,6
8	6,9	7,2	6,9	6,0	4,9	4,6	4,6	5,2	5,0	4,6
9	7,1	6,3	6,0	4,6	3,0	2,6	2,5	2,6	2,2	2,3
10	5,4	5,4	5,4	5,2	5,2	5,2	5,2	5,0	5,2	5,0
11	5,5	5,5	7,1	6,3	6,3	6,3	5,2	4,6	4,6	5,0
12	8,6	8,6	12,0	7,1	5,6	5,7	5,9	5,2	5,2	4,8
$\bar{X}$	5,7	5,6	5,6	4,8	4,2	4,1	4,0	3,9	3,9	3,7
SEM	0,4	0,4	0,7	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3

Tabelle 53: Einzelwerte des Glukoseverbrauches und der Laktatfreisetzung ($\mu\text{mol/g} \cdot 15 \text{ min}$) des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)					
	G l u k o s e			L a k t a t		
	0-15	15-30	30-45	0-15	15-30	30-45
1	24,1	16,8	-	6,2	7,2	-
2	49,6	7,5	25,1	24,8	27,0	17,7
3	29,6	22,5	24,5	31,2	38,5	17,6
4	25,0	34,5	35,7	24,5	16,3	27,8
5	24,9	25,1	14,6	24,5	33,6	41,7
6	10,9	54,9	10,4	25,1	78,4	-
7	22,2	17,3	15,6	56,3	41,3	8,7
8	33,2	57,6	10,6	38,5	67,2	29,7
9	4,8	33,4	19,3	21,2	29,2	69,0
10	48,0	44,2	34,5	50,1	48,0	45,7
11	32,9	20,0	14,4	65,1	42,0	3,2
12	17,9	46,9	6,4	67,9	11,9	8,8
MW	27,8	31,7	19,2	36,3	36,7	27,0
SEM	3,9	4,7	2,9	5,6	6,1	6,5

Tabelle 54: Einzelwerte des Glukoseverbrauches bzw. der Laktatfreisetzung ($\mu\text{mol/g} \cdot \text{ml} \cdot \text{min}$) des isoliert. perfundierten Rattenherzens bei konstanter Koronardurchblutung unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin plus Bradykinin

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)					
	G l u k o s e			L a k t a t		
	0-15	15-30	30-45	0-15	15-30	30-45
1	0,40	0,27	-	0,11	0,48	-
2	1,04	0,19	0,69	0,52	0,67	0,33
3	0,43	0,45	0,47	0,45	0,78	0,33
4	0,35	0,85	0,99	0,35	0,40	0,77
5	0,45	0,46	0,28	0,31	0,80	0,79
6	0,14	0,96	0,18	0,24	1,37	-
7	0,31	0,21	0,19	0,78	0,50	0,11
8	0,32	0,82	0,13	0,38	0,95	0,40
9	0,05	0,82	0,54	0,23	0,72	1,92
10	0,59	0,58	0,45	0,62	0,63	0,59
11	0,36	0,23	0,20	0,71	0,47	0,04
12	0,15	0,55	0,08	0,57	0,14	0,12
$\bar{X}$	0,38	0,53	0,38	0,43	0,65	0,55
SEM	0,07	0,08	0,08	0,05	0,08	0,17

Tabelle 55: Einzelwerte der Koronardurchblutung (ml/min) des Isoliert perfundierten Rattenherzens unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin, Actovegin^R plus Bradykinin

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)									
	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45
1	5,4	4,8	5,2	4,8	4,0	4,1	4,0	3,7	3,7	3,2
2	3,5	3,6	3,7	3,5	2,9	3,2	2,9	3,0	3,0	3,0
3	6,3	5,2	5,7	4,8	4,0	3,8	4,3	3,8	3,6	
4	4,3	4,3	3,8	3,5	3,4	3,2	3,0	2,6	2,4	2,0
5	5,4	4,8	4,0	3,2	2,6	2,2	2,1	2,0	1,8	1,8
6	6,6	6,6	8,0	6,0	5,7	5,4	5,1	4,8	4,3	4,1
7	3,1	3,0	2,5	2,6	2,5	2,5	2,8	2,6	2,6	2,6
8	4,3	4,4	4,0	3,5	3,4	3,0	2,9	2,9	2,5	2,6
9	5,4	4,8	4,4	4,6	3,0	2,9	2,9	2,8	2,8	2,6
$\bar{X}$	4,9	4,6	4,6	4,1	3,5	3,4	3,3	3,1	3,0	2,8
SEM	0,4	0,3	0,5	1	1	0,3	0,3	0,3	0,3	0,2

Tabelle 56: Einzelwerte des Glukoseverbrauches bzw. der Laktatfreisetzung ($\mu\text{mol/g} \cdot 15 \text{ min}$) des isoliert perfundierten Rattenherzens unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin, Actovegin^R plus Bradykinin

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)					
	G l u k o s e			L a k t a t		
	0-15	15-30	30-45	0-15	15-30	30-45
1	30,7	22,3	-	85,3	78,8	32,7
2	43,0	27,9	7,8	33,4	32,8	7,1
3	8,8	18,7	38,7	52,2	27,7	2,0
4	58,8	42,3	7,8	5,2	34,0	0,8
5	27,0	79,4	13,6	20,5	27,6	34,9
6	5,9	44,6	20,2	2,2	19,7	51,9
7	57,3	58,2	23,3	69,9	5,3	20,2
8	24,6	12,1	15,5	32,7	34,0	16,3
9	14,9	59,7	7,8	20,1	19,7	23,3
$\bar{X}$	30,1	40,6	16,8	35,7	31,1	21,0
SEM	6,5	7,4	3,8	9,5	6,7	5,6

Tabelle 57: Einzelwerte des Glukoseverbrauches bzw. der Laktatfreisetzung ($\mu\text{mol/g} \cdot \text{ml} \cdot \text{min}$) des isoliert perfundierten Rattenherzens bei konstanter Koronardurchblutung unter Stickstoffbegasung und Zugabe von Aprotinin, Actovegin^R plus Bradykinin

Ratte	P e r f u s i o n s z e i t (min)			
	G l u k o s e		L a k t a t	
	0-15	15-30	30-45	0-15 15-30 30-45
1	0,4	0,37	-	1,11 1,32 0,62
2	0,82	0,62	0,17	0,64 0,73 0,16
3	0,11	0,31	0,70	0,63 0,46 0,04
4	1,01	0,88	0,23	0,09 0,71 0,02
5	0,41	2,21	0,48	0,31 0,77 1,23
6	0,06	0,55	0,31	0,02 0,24 0,79
7	1,27	1,49	0,60	1,56 0,14 0,51
8	0,40	0,25	0,37	0,53 0,71 0,40
9	0,21	1,38	0,19	0,28 0,45 0,58
$\bar{X}$	0,52	0,89	0,38	0,57 0,61 0,48
SEM	0,13	0,22	0,06	0,16 0,11 0,12

Herrn Prof. Dr. H. Mehnert möchte Ich sehr herzlich für die Annahme meiner Dissertation und für sein Koreferat danken.

Herrn Prof. Dr. G. Dietze gilt mein besonderer Dank für die Überlassung des Themas und die Ausarbeitung des Referates. In vorbildlicher Weise und mit großem persönlichem Einsatz unterstützte er mich, stets hilfsbereit und verständnisvoll, mit wertvollen Ratschlägen bei der Durchführung der Arbeit.

Dank sagen möchte Ich auch Frau Merker, die mir bei den Laborarbeiten ihre reiche Erfahrung zur Verfügung stellte.

Lebenslauf

Zur Person:

Name : Ildiko Lichtneckert-Bauer, geb. Lichtneckert
Geburt : 26.07.53 Subotica/YU
Eltern : Josef Lichtneckert, Beamter
Maria Lichtneckert, Hausfrau
Ehemann : Dr. Ulrich Bauer, Arzt

Werdegang :

Schule : 1960-70 Volksschule und Gymnasium in Subotica
1970-73 Ung. Gymnasium in Kastl bei Amberg
1973 Abitur

Studium : 1973 Immatrikulation an der Humanmedizinischen Fakultät der LMU München
1975 Ärztliche Vorprüfung
1976 1. Ärztliche Prüfung
1979 2. Ärztliche Prüfung
1980 3. Ärztliche Prüfung

Beruflicher Werdegang:

1980-81 Ass. Ärztin der chirurgischen Abteilung im Städt. Krankenhaus Weilheim/Obb.

seit 1982 Fachweiterbildung in der Anästhesieabteilung des Kreiskrankenhauses Aalen/Württ. bei Prof. Dr. Borst

